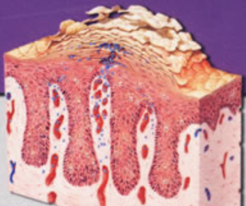
奈特
药理学彩色图谱
Netter′s Illustrated Pharmacology

原著 Robert B. Raffa
Scott M. Rawls
Elena Portyansky Beyzarov
主译 杜冠华
绘图 Frank H. Netter





人民卫生出版社

VISIT…

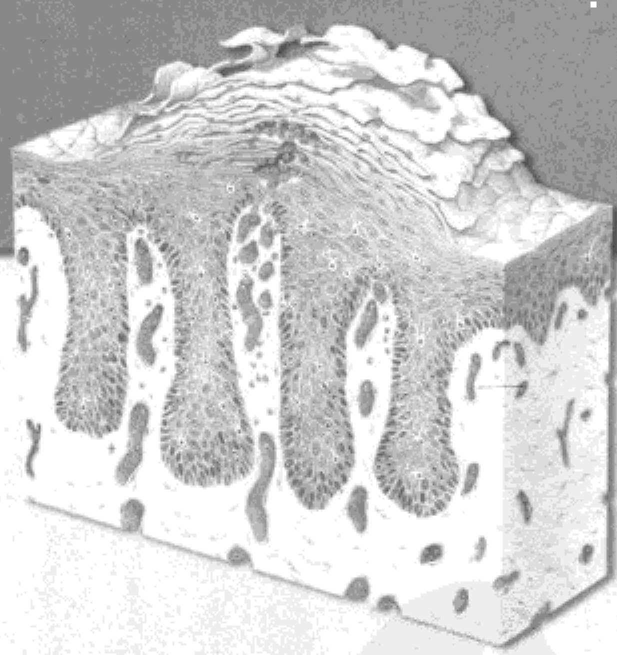
LANZAROTE Caliente.com

奈特

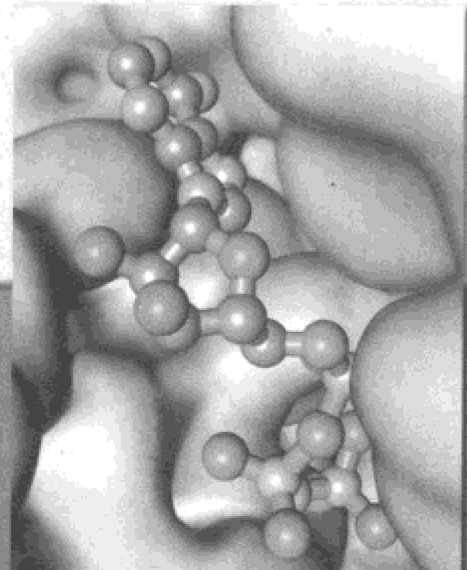
药理学彩色图谱

Netter′s Illustrated Pharmacology

原　　著　Robert B. Raffa　　Scott M. Rawls
Elena Portyansky Beyzarov
绘　　图　Frank H. Netter
图片提供　James A. Perkins　　John A. Craig
Carlos A. G. Machado
Dragonfly Media Group
主　　译　杜冠华
译　　者　（按姓氏笔画排序）
刘庆山　孙芳云　成银霞　朱深银　何国荣
张　莉　张　斌　张丹参　张天泰　李韶菁
陈修平　周　勇　竺晓鸣　宫丽丽　贺晓丽
高　梅　裴利霞　谭初兵







人民卫生出版社

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

Netter's Illustrated Pharmacology
Robert B. Raffa 等
ISBN: 1-929007-60-4
Copyright © 2005 by Elsevier. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

Copyright © 2006 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.
3 Killiney Road
#08-01 Winsland House I
Singapore 239519
Tel: (65) 6349-0200
Fax: (65) 6733-1817

First Published 2006
2006年初版

Printed in China by People's Medical Publishing House under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由人民卫生出版社与Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国大陆境内合作出版。本版仅限在中国境内(不包括香港特别行政区及台湾)出版及标价销售。未经许可之出口,视为违反著作权法,将受法律之制裁

图书在版编目(CIP)数据

奈特药理学彩色图谱/杜冠华主译. —北京:
人民卫生出版社,2006.12
ISBN 7-117-08114-7

Ⅰ.奈… Ⅱ.杜… Ⅲ.药理学-图谱 Ⅳ.R96-64

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第127720号

图字:01-2006-1703

奈特药理学彩色图谱

主　　译:杜冠华
出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-67616688)
地　　址:北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼
邮　　编:100078
网　　址:http://www.pmph.com
E-mail:pmph@pmph.com
购书热线:010-67605754　010-65264830
印　　刷:北京人卫印刷厂
经　　销:新华书店
开　　本:889×1194　1/16　印张:26.25
字　　数:881千字
版　　次:2006年12月第1版　2006年12月第1版第1次印刷
标准书号:ISBN 7-117-08114-7/R·8115
定　　价:187.00元
版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话:010-87613394
(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

我的博客 http://book-life.blog.163.com

译者序

药物是治疗疾病的物质，药理学是研究药物作用机制的科学，是一门医学与药学、生物学与化学、基础医学和临床医学相结合的交叉学科，药理学的内容几乎涉及了药学和医学的全部内容，同时又以药物与机体的相互作用为主要内容，通过研究药物与机体的相互作用（药物对人体的作用，即药效动力学和人体对药物的作用，即药物代谢动力学）以及药物、病原微生物和人体的相互作用，阐明药物的作用机制，以指导药物的应用。因此，药理学对于药学家和医学家都是十分重要的知识，掌握药理学知识是提高医疗水平的重要基础，也是实现解除病人痛苦、保障人类身体健康的重要必备知识。

药理学的内容广泛、复杂，其中的概念和理论不仅抽象，而且难以理解和记忆，因此，采取有效的学习方法，提高药理学学习的效率，成为医药科学工作者的重要需求。《奈特药理学彩色图谱》就是为了提高学习药理学的效率和学习者的兴趣而编撰的一部专著。该书以艺术的图画形式，展示出药理学复杂的内容，让学习者通过生动、直观的图画，理解药理学的内容，掌握药理学的原理，是学习药理学的一种有效方法。

《奈特药理学彩色图谱》不仅适用于学习药理学的学生，也适用于临床医学工作者和药学工作者，通过简洁的文字解释和适当的彩图，快速准确地掌握药理学的内容，达到更好的学习效果；该书也适用于药理学教学的参考书，药理学教师可以应用这些彩图，向学生解释药理学内容，提高教学效果；《奈特药理学彩色图谱》也适用于非医药专业的人员阅读，以了解药理学的知识，解决生活中与药物相关的问题。因此，《奈特药理学彩色图谱》是一本内容丰富、通俗易读的药理学专著。

为了使国内读者更好地学习药理学，受人民卫生出版社委托，我们对《奈特药理学彩色图谱》进行了翻译。尽管该书的文字内容比较简单，但内容广泛，涉及多个领域，同时也存在一些错误，在翻译时进行了订正并注明。由于翻译人员的水平所限，肯定存在不足之处，敬请读者不吝指正。希望通过该书能够使更多的学者更好地掌握药理学知识和原理，更好地为人类健康服务。

杜冠华
于北京
2006年4月26日

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

前言

良好的图解对学习科学知识大有裨益，采用"直观教学"的方法可以调动学生的积极性，产生理想的教学效果，这是通过教学实践证明的事实。引人入胜的精美图解可以吸引学生的注意力，激发学生的想像力，并可以将抽象的概念可视化，帮助学生理解和消化。良好的图解犹如一个PCR模板，使学习效果呈现倍增的效应。因此，当Icon提出编写《奈特药理学彩色图谱》时，我们非常高兴，力求把这本书设计成为适合所有学习者的可视化书籍，为学习者提供一种高质量的图解，用既科学严谨又寓教于乐的方式将药理学的基本原理展示出来，增强对药理学基本原理的理解。这就是编写本书的目的。

药理学知识能够采用图解形式展示吗？如果把学习药理学简单认为是记忆无数的药物名、商品名、剂量等各种看不见的材料，那么用图像来展示药理学的知识就几乎是不可能的。但是，药理学和其他的基础科学一样，是介绍药物治疗疾病的原理等具有实用价值的知识。近年来，对药物治疗作用的生物学表现和特点有了深入的理解，在此基础上，结合我们创造性的工作和艺术性的视角，就有可能把解剖学、生理学、生物化学和药理学有关的分子机制用图解的方式表示出来，完成这本《奈特药理学彩色图谱》。这就是本书最大的特点。

我们相信本书首创了以艺术性绘图来诠释药理学的形式。当然，这个工作起源于外科医生和艺术家Frank H. Netter博士的卓越工作，他已经用这些图解教育了几代学生。Netter收集的图片对编写可视化药理学是一个难得的机会。我们还邀请了James参加绘图，完成了对最新研究成果的图解；还有Perkins、MS、MFA等天才艺术家，绘制了药物分子相互作用的细节图解。那些最近发现的复杂的机制被这些艺术家诠释成清楚、简单、动人的图片，使本书变得赏心悦目，成为本书的亮点。

由三位专业背景截然不同却又互补的作者共同编写这本书，在药理学基础知识和临床用药方面提供了内容广泛并具有权威性的参考书。

我们中的每个人都发现图解对我们自己学习和授课很有帮助，我们精心为医学、药学、口腔学、护理学等专业的学生编写了这本书，希望有助于他们对教材中复杂内容的理解。这本书自成体系，以一种简明的方式来展示包罗万象的药学原理，因此，我们也向大学生和对药理学感兴趣的读者推荐这本书作为学习的指导书。最后，我们衷心希望大家都能体会到这本书的价值，并从中得到乐趣。

Robert B. Raffa
Scott M. Rawls
Elena Portyansky Beyzarov
（李韶菁 译　杜冠华 校）

我的博客 http://book-life.blog.163.com

奈特博士简介

（Frank H. Netter）

奈特博士于1906年生于美国纽约市。他曾在学生艺术联合会和美国国家设计院学习绘画艺术，后进入纽约大学医学院学习医学，于1931年获得医学博士学位。在学习期间，他的素描就引起了医学界的注意，并纷纷聘请他为一些文章和著作绘制插图。在1933年成为职业外科医生后，奈特继续在业余时间从事绘画工作，但他最终放弃了医生的职业，全身心地投入到钟爱的绘画艺术中。在第二次世界大战期间，他在美国军队服役，退役后便开始了与CIBA制药公司(现为Novartis制药公司)的长期合作。长达45年的合作使他积累了宝贵的医学艺术财富，成为世界各国的医生和其他医务工作者十分熟悉的医学绘画艺术家。

2000年7月，Icon公司获得了奈特博士的图集，并根据新的资料对奈特博士的原作不断进行修正，并增补一些新的插图，而这些插图都是由接受过奈特博士风格训练的画家所制作的。

奈特博士的作品是用图画形象地传授医学知识的典范。13卷《奈特医学图集》收入了奈特博士创作的20 000多幅插图中的大部分，使最著名的世界医学巨著之一《奈特人体解剖彩色图谱》于1989年首次出版，现已译为11种语言(中文版也已由人民卫生出版社出版)，成为全世界医学及相关科学学生在学习中首选的解剖学图谱。

奈特博士的作品之所以受到人们的青睐，不仅由于其超常的美学水平，更重要的是其丰富的知识内涵。正如奈特博士于1949年所说，"……阐明主体是图画的根本目的和最高目标。作为医学艺术作品，不管绘制得多么美，艺术构思和主体表达多么巧妙，如果不能阐明其医学观点，就将失去价值。"奈特博士的绘画设计、对艺术的理解构想、观察和处理问题的方式，以及对事业的追求，全部淋漓尽致地表现在他的绘画作品中，使他的作品达到了艺术性和科学性的完美结合。

奈特博士，这位杰出的医学工作者和艺术家，于1991年与世长辞。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

缩略词

5-FU	5-氟尿嘧啶
5-HT	5-羟色氨
5-ISMN	5-单硝酸异山梨酯
6-MP	6-巯基嘌呤
6-TG	6-硫代鸟嘌呤
ACE	血管紧张素转化酶
Ach	乙酰胆碱
ACTH	促肾上腺皮质激素
ADH	抗利尿激素
ADME	吸收、分布、代谢及排泄
AIDS	获得性免疫缺陷综合征
AMI	急性心肌梗死
AMP	腺嘌呤核苷一磷酸
ANS	自主神经系统
Asp	天冬氨酸盐
ATP	腺嘌呤核苷三磷酸
ATPase	腺嘌呤核苷三磷酸酶
AV	房室的
cAMP	环腺嘌呤核苷一磷酸
CCB	钙离子通道阻断剂
CCK	胆囊收缩素
CDC	疾病控制中心
cGMP	环鸟嘌呤核苷一磷酸
CHF	充血性心脏衰竭
CML	慢性粒细胞性白血病
CMV	巨细胞病毒
CNS	中枢神经系统
CoA	辅酶A
COC	复方口服避孕药
COPD	慢性阻塞性肺病
COX	环氧化酶
CRH	促肾上皮质激素释放激素
CSF	脑脊液
CTZ	化学感受器触发区
DM	糖尿病
DNA	脱氧核糖核苷酸
DRC	剂量-效应曲线
DRSP	多重耐药肺炎链球菌
DUMBELS	腹泻、频尿、瞳孔收缩、气管收缩、兴奋(骨骼肌和中枢神经系统)、流泪、流涎及出汗
ED_{50}	半数有效量
EDTA	乙二胺四乙酸
EGFR	表皮生长因子受体
EPI	肾上腺素
EPSP	兴奋性突触后电位
ER	雌激素受体
ESWL	体外冲击波碎石术
FDA	美国食品及药品管理局
FPG	空腹血糖
FSH	促卵泡激素
GABA	γ-氨基丁酸
$GABA_A$	γ-氨基丁酸A
$GABA_B$	γ-氨基丁酸B
GDP	二磷酸鸟苷
GERD	胃食管反流疾病
GFR	肾小球滤过率
GH	生长激素
GHRH	生长素释放激素
GI	胃肠的
Glu	谷氨酸
Gly	甘氨酸
GnRH	促性腺激素释放激素
GPCR	G蛋白偶联受体
GTN	硝酸甘油
GTP	三磷酸鸟苷
GTPase	三磷酸鸟苷酶
H_2CO_3	碳酸
Hb	血红蛋白
HCO_3^-	碳酸氢根
HDL	高密度脂蛋白
HER	人表皮生长因子
HIV	人免疫缺陷病毒
HMG-CoA	羟甲戊二酰辅酶A
HPA	下丘脑-垂体-肾上腺
HRT	激素替代疗法
HSV	单纯疱疹病毒
IBS	肠易激综合征
Ig	免疫球蛋白
IGF	胰岛素样生长因子
IPSP	抑制性突触后电位
IV	静脉注射

我的博客 http://book-life.blog.163.com

LD50	半数致死量
LDL	低密度脂蛋白
L-DOPA	左旋多巴
LFT	肝功能检查
LH	黄体生成激素
LT	白三烯
mAChR	毒蕈碱性乙酰胆碱受体
MAOI	单胺氧化酶抑制剂
MoAb	单克隆抗体
MPA	醋酸甲羟孕酮
mRNA	信使核糖核酸
MRSA	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
MTX	甲氨蝶呤
nAChR	烟碱型乙酰胆碱受体
NANC	非肾上腺素能非胆碱能
NE	肾上腺素
NERD	无糜烂食管反流性疾病
NHL	非霍奇金淋巴瘤
NK	自然杀伤
NMDA	N-甲基-D天冬氨酸受体
NNRTI	非核苷反转录酶抑制剂
NO	一氧化氮
NRTI	核苷类逆转录酶抑制剂
NSAID	非甾体抗炎药
OC	口服避孕药
OCD	妄想强迫症
PD	药效的
PDE	磷酸二酯酶
Ph	费城染色体
PI	蛋白酶抑制剂
PK	药动的
PNS	外周神经系统
PPAR	过氧化物酶体增殖物激活受体
PPI	质子泵抑制剂
PRL	催乳素
PTU	丙基硫氧嘧啶
PUVA	补骨脂素和紫外线A联合疗法
RAI	放射碘
RNA	核糖核酸
SA	窦房的
SAR	构效关系
SERM	选择性雌激素调节剂
SNS	躯体神经系统
SSRI	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂
T_3	三碘甲状腺氨酸
T_4	甲状腺素
TCA	三环类抗抑郁药
TRF	促甲状腺激素释放因子
TRH	促甲状腺激素释放激素
TSH	促甲状腺激素
TZD	噻唑烷二酮
UTI	尿道感染
UV	紫外线辐射
VC	呕吐中枢
VZV	水痘-带状疱疹病毒

（张斌 译　杜冠华 校）

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

目录

第一章　药理学的基本原理 1
概述 1
药物作用的主要方式 2
清除外来的和内源的威胁 2
清除外来的和内源的威胁（续） 3
内源性化学物质的补充和中和 4
生理过程调节 5
化学信息传递 6
突触化学物质传递 6
突触形态 7
药效学 8
受体和信号 8
受体亚型 9
激动剂 10
拮抗剂 11
立体化学和3-维契合 12
受体-效应器偶联 13
信号转导和交互作用 14
第二信使通路 15
配体门控离子通道 16
G-蛋白偶联受体 17
受体酪氨酸激酶（TRK 激酶） 18
核受体（nuclear receptors） 19
受体的上调和下调 20
量-效曲线 21
效价强度 22
效能（最大效应） 22
反激动剂 23
可逆性和非可逆性拮抗剂 24
药动学 25
给药方式 25
首过效应 26
跨膜转运 27
分布 28
屏障 29
药物代谢（药物生物转化） 30
细胞色素P450酶类（CYP450） 31
代谢酶的诱导和抑制 32
消除 33

我的博客 http://book-life.blog.163.com

目录

第二章　影响自主神经系统和运动神经系统的药物 …… 35
概述 …… 35
神经系统的组成 …… 36
神经系统的组成 …… 36
药物在神经兴奋方面的作用 …… 37
躯体神经系统 …… 38
中枢神经系统与外周神经系统的界面及躯体组织断面 …… 38
神经肌肉传递 …… 39
烟碱乙酰胆碱受体 …… 40
神经肌肉接头的生理学 …… 41
神经肌肉接头的药理学 …… 42
胆碱酯酶抑制剂的作用机制 …… 43
神经肌肉阻断剂：非去极化和除极化 …… 44
自主神经系统 …… 45
自主神经系统：示意图 …… 45
交感神经的或战或逃反应 …… 46
胆碱能和肾上腺素能突触 …… 47
胆碱能和肾上腺素能药物的治疗举例：青光眼 …… 48
胆碱能受体 …… 49
胆碱能药物 …… 50
胆碱能药物（续） …… 51
胆碱能药物的治疗举例：重症肌无力 …… 52
肾上腺素能受体 …… 53
肾上腺素能药物 …… 54
作用于自主神经系统的药物 …… 55
药物的副作用 …… 56

第三章　用于治疗中枢神经系统疾病和疼痛的药物 …… 57
概述 …… 57
中枢神经系统和药物作用介绍 …… 58
神经系统的发育 …… 58
神经系统的解剖学 …… 59
脑的可视结构与功能的相关性 …… 60
静息膜电位和动作电位 …… 61
兴奋性突触后电位和抑制性突触后电位 …… 62
中枢神经系统的神经递质、受体和药物靶点 …… 63
镇静-催眠药 …… 64
$GABA_A$受体复合物和镇静催眠药 …… 64
抗焦虑药 …… 65
临床焦虑症 …… 65
抗焦虑药 …… 66
抗癫痫药 …… 67
癫痫发作的原因和治疗 …… 67

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

癫痫：全身发作和癫痫持续状态……68
癫痫：部分性发作和癫痫小发作……69
癫痫：部分性发作和癫痫小发作（续）……70
抗抑郁药……71
临床抑郁症……71
抗抑郁药：作用机制……72
影响双相性精神障碍和强迫行为的药物……73
双相性精神障碍和强迫行为……73
抗精神病药物……74
精神病和多巴胺途径……74
影响运动功能衰退性疾病的药物……75
运动束，基底神经节和多巴胺通路……75
运动束，基底神经节和多巴胺通路（续）……76
帕金森综合征：症状及功能缺陷……77
帕金森综合征：左旋多巴，卡比多巴及其它药物……78
亨廷顿病及图雷特多综合征……79
阿尔茨海默病：症状，过程及病理状态……80
阿尔茨海默病：胆碱能系统参与以及相关药物……81
阿尔茨海默病：胆碱能系统参与以及相关药物（续）……82
中风：症状及药物治疗……83
肌松剂……84
运动神经元及药物……84
镇痛药和麻醉药……85
痛觉传导通路……85
局麻药：脊柱传入和局部麻醉的作用机制……86
全麻药：性质……87
类罂粟碱：内源性类阿片样物质通路……88
类罂粟碱：受体转导机制……89
非罂粟碱类：非甾体抗炎药，选择性环氧合酶-2抑制剂及对乙酰氨基酚……90
舒马普坦与重摄取抑制剂……91

第四章　心血管系统疾病用药……93
概述……93
心血管系统的解剖、功能和调节……94
心血管解剖学功能……94
心血管系统专业术语定义……95
儿茶酚胺对心脏功能的影响……96
交感和副交感神经对心脏功能的调控作用……97
儿茶酚胺的合成和储备……98
去甲肾上腺素释放的调节……99
去甲肾上腺素的失活……100
高胆固醇血症和动脉粥样硬化……101
高胆固醇血症的病因……101

我的博客 http://book-life.blog.163.com

高胆固醇血症的药物治疗 …… 102
心绞痛 …… 103
心绞痛概论 …… 103
硝酸酯类药物：种类，用药规则，药理作用和副作用 …… 104
硝酸甘油的治疗心绞痛作用 …… 105
硝酸甘油的作用机制 …… 106
钙拮抗剂 …… 107
心绞痛治疗药物概况 …… 108
心力衰竭概述 …… 109
心衰的治疗 …… 110
心衰治疗：β 受体激动剂和拮抗剂 …… 111
心衰治疗：强心苷 …… 112
心律失常 …… 113
心律失常概述 …… 113
心律失常概述（续） …… 114
心律失常的治疗 …… 115
心律失常的治疗（续） …… 116
抗心律失常药物分类 …… 117
高血压 …… 118
高血压概述 …… 118
高血压的病因 …… 119
高血压的治疗：利尿剂 …… 120
高血压治疗：血管紧张素转换酶抑制剂 …… 121
高血压治疗：β 和 α 受体阻断剂 …… 122
高血压的治疗：米诺地尔 …… 123
高血压的治疗：可乐定 …… 124
老年高血压病人 …… 125
嗜铬细胞瘤引起的高血压 …… 126
库欣综合征中的高血压 …… 127
外周血管疾病 …… 128
外周血管疾病 …… 128

第五章　内分泌系统疾病治疗药物 …… 129
概述 …… 129
下丘脑和垂体疾病 …… 130
下丘脑及垂体激素的调节 …… 130
下丘脑及垂体激素的调节（续） …… 131
垂体功能减退症 …… 132
生长激素缺乏及治疗 …… 133
生长激素分泌过多（肢端肥大症）及其治疗 …… 134
甲状腺疾病 …… 135
甲状腺激素 …… 135
甲状腺激素：合成、释放和调节 …… 136

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

甲状腺功能减退症……137
甲状腺功能减退症治疗选择……138
甲状腺功能减退症和 T_4/T_3 联合……139
甲状腺功能亢进（甲亢）……140
甲亢治疗……141
硫脲类药物……142
硫脲类药物副作用……143
放射性碘……144
碘化物……145
肾上腺素拮抗剂……146
皮质激素和肾上腺皮质功能异常……147
肾上腺激素调节……147
盐皮质激素和糖皮质激素……148
皮质激素……149
库欣（Cushing）综合征……150
酮康唑……151
美替拉酮……152
氨苯哌酮……153
艾迪生（Addison）病或原发性肾上腺皮质功能减退症……154
糖尿病……155
胰腺和胰岛素的产生……155
胰岛素分泌……156
胰岛素缺乏……157
1 型糖尿病……158
2 型糖尿病……159
胰岛素治疗……160
胰岛素不良反应：低血糖症和脂肪组织的改变……161
磺酰脲……162
缩二胍……163
氯茴苯酸类……164
α 葡萄糖苷酶抑制剂……165
噻唑烷二酮类……166
噻唑烷二酮类：临床原理和不良反应……167

第六章　胃肠道系统疾病用药……169
概述……169
胃肠道的功能和调节……170
肠神经系统……170
自主神经系统和肠神经系统的整合……171
胃肠道活动性……172
胃肠道活动性（续）……173
蠕动的控制……174
胃肠道的激素……175

我的博客 http://book-life.blog.163.com

壁细胞的功能调节 …… 176
胰腺分泌 …… 177
排便 …… 178
蛋白质的消化 …… 179
脂肪的消化 …… 180
结肠运动性疾病 …… 181
结肠的运动和腹泻的治疗 …… 181
止泻药与其不良反应 …… 182
便秘的原因 …… 183
便秘的治疗 …… 184
大肠的功能性疾病 …… 185
肠易激综合征的治疗 …… 185
肠易激综合征的治疗(续) …… 186
原虫的肠道感染 …… 187
贾第鞭毛虫病(giardiasis) …… 187
消化性溃疡 …… 188
幽门螺旋杆菌感染概述 …… 188
幽门螺旋杆菌感染的治疗 …… 189
消化性溃疡的治疗 …… 190
胃肠道反流性疾病 …… 191
胃肠道反流性疾病概述 …… 191
胃肠道反流性疾病的治疗 …… 192
胰腺炎 …… 193
胰腺炎的治疗 …… 193
胰腺炎的治疗(续) …… 194
胆石症 …… 195
胆结石的病理特征 …… 195
胆石的病因学和治疗 …… 196
肝的生理和病理 …… 197
肝脏的功能 …… 197
胆红素的分泌与排泄 …… 198
肝硬化 …… 199
腹水 …… 200
腹水(续) …… 201
恶心和呕吐 …… 202
呕吐生理学 …… 202
呕吐生理学(续) …… 203
抗呕吐药物 …… 204

第七章　呼吸系统疾病用药 …… 205
概述 …… 205
呼吸：生理和病理 …… 206
呼吸概述 …… 206

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

呼吸系统疾病 207
变态反应 208
变态反应 208
白细胞功能 209
过敏性鼻炎 210
哮喘 211
哮喘简述 211
外源性和内源性哮喘 212
外源性和内源性哮喘(续) 213
哮喘的药物治疗 214
抗 IgE 抗体 215
肥大细胞脱颗粒阻滞剂 216
支气管扩张剂 217
甲基黄嘌呤类药物 218
甲基黄嘌呤类药物的不良反应 219
β-肾上腺素受体激动剂 220
非选择性 β-肾上腺素受体激动剂 221
选择性 β_2-肾上腺素受体激动剂 222
毒蕈碱受体拮抗剂 223
皮质激素 224
皮质激素 224
皮质激素：临床应用 225
皮质激素：不良反应 226
白三烯拮抗剂 227
白三烯 227
白三烯拮抗剂 228
咳嗽 229
咳嗽 229
咳嗽抑制药(止咳剂) 230
慢性阻塞性肺部疾病(COPD) 231
慢性阻塞性肺部疾病(COPD) 231
肺气肿 232
肺气肿：病因 233
遗传性肺气肿 234
慢性支气管炎 235
COPD：一般的治疗措施 236
COPD：特别药物治疗 237
限制性肺部疾病 238
限制性肺部疾病 238
肺炎 239
肺炎 239
肺炎(续) 240
病毒性肺炎 241

我的博客 http://book-life.blog.163.com

病毒性肺炎(续) 242
细菌性肺炎 243

第八章 生殖系统疾病治疗用药 245
概述 245
生殖系统的组织结构和功能 246
生殖系统的组织结构 246
雌激素和睾酮的调节 247
正常的月经周期 248
避孕 249
复方口服避孕药 249
复方口服避孕药的主要副作用 250
雌激素和凝血 251
黄体酮单一避孕疗法 252
应急服药 253
堕胎药 254
子宫内膜异位和治疗 255
子宫内膜异位症 255
达那唑 256
促性腺激素释放激素激动剂,复方口服避孕药和黄体酮 257
绝经后的激素变化和治疗 258
雌激素水平下降 258
血管舒缩症状 259
泌尿生殖器萎缩 260
骨质疏松症和雌激素 261
激素替代疗法中黄体酮的作用 262
激素给药途径 263
一般副作用 264
心血管系统和神经系统的危险因素 265
患肿瘤的危险 266
选择性雌激素受体调节剂以及抗雌激素类药 267
选择性雌激素受体调节剂 267
抗雌激素药 268
性腺发育不全 269
性腺发育不全 269
性腺功能减退的治疗和副作用 270

第九章 影响肾脏功能的药物 271
概述 271
肾脏的结构和功能 272
肾脏大体解剖 272
肾单位 273
肾单位周围血管 274

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

肾小球……275
实际应用：肾小球滤过率测量……276
肾小管……277
离子和水的重吸收……278
碳酸氢盐重吸收……279
K^+排泄……280
容量调节……281
抗利尿激素（ADH）……281
肾素-血管紧张素-醛固酮系统……282
利尿剂……283
维持容量稳态的系统调节……283
维持容量稳态的系统调节（续）……284
汞利尿剂……285
碳酸酐酶抑制剂……286
噻嗪类利尿药……287
保钾利尿剂……288
袢（高效）利尿剂……289
渗透剂……290
各利尿剂治疗作用总结……291
各利尿剂治疗作用总结（续）……292
尿失禁……293
尿失禁……293
尿道结石……294
尿道结石（肾结石）……294
肾功能不全和透析……295
肾功能不全对药物作用影响……295
血液透析对药物作用影响……296

第十章　感染疾病用药……297
概述……297
细菌感染：抗生素……298
抗菌药的分类……298
抑菌药和杀菌药的定义……299
抗生素的抗菌谱……300
耐药性的机制……301
耐药性实例……302
天然青霉素：青霉素G和青霉素V……303
氨基青霉素类：阿莫西林和氨苄西林……304
抗铜绿假单胞菌青霉素：羧苄西林、哌拉西林、替卡西林……305
β-内酰胺酶抑制剂……306
耐β-内酰胺酶的青霉素：氯唑西林、双氯西林、苯唑西林和奈夫西林……307
青霉素的副作用……308
头孢菌素……309

我的博客 http://book-life.blog.163.com

碳青霉烯类：亚胺培南-西司他丁、厄他培南和美洛培南 310
单环菌素：噻肟单酰胺菌素(氨曲南) 311
万古霉素 312
万古霉素治疗的困难：耐药性和副反应 313
四环素 314
氨基糖甙类 315
大环内酯类：红霉素、阿齐红霉素和克拉霉素 316
克林霉素 317
喹诺酮 318
新一代喹诺酮 319
新一代喹诺酮(续) 320
奎奴普丁/达福普汀 321
利奈唑胺(新唑烷酮) 322
磺胺类药物 323
真菌感染：抗真菌药物 324
真菌感染和治疗特点 324
两性霉素B 325
吡咯类抗真菌药物和其他抗真菌药物 326
病毒感染和抗病毒药 327
病毒感染的特点 327
疱疹病毒(HSV) 328
无环鸟苷和法昔洛韦 329
更昔洛韦 330
流感及其治疗 331
HIV感染：抗逆转录病毒药 332
人类免疫缺陷病毒(HIV)感染 332
核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI)和非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI) 333
蛋白酶抑制剂 334
其他用于AIDS的抗逆转录病毒药：Tenofovir和T-20 335

第十一章　药物在肿瘤疾病中的应用 337
概述 337
化疗简介 338
细胞分裂周期 338
联合化疗 339
化疗的不良反应 340
抗代谢药 341
叶酸类似物：甲氨蝶呤 341
嘌呤类似物：巯基嘌呤和硫鸟嘌呤 342
嘧啶类似物：5-氟尿嘧啶 343
嘧啶类似物：卡培他滨 344
嘧啶类似物：阿糖胞苷和氟达拉滨 345
嘧啶类似物：吉西他滨 346

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

替代脲：羟基脲 347
烷化剂 348
氮芥类：氮芥和美法仑 348
环磷酰胺和异环磷酰胺 349
亚硝基脲：卡莫司汀和罗氮芥 350
铂类化合物：顺铂、卡铂和奥沙利铂 351
微管抑制剂 352
长春花碱类：长春新碱、长春碱、长春瑞滨 352
紫杉烷类 353
抗生素 354
蒽环类抗生素：阿霉素和柔红霉素 354
激素疗法 355
雌激素拮抗剂：它莫西芬(三苯氧胺)和托瑞米芬 355
芳香酶抑制剂：阿那曲唑、依西美坦、来曲唑 356
促性腺激素释放激素类似物：醋酸亮丙瑞林和戈舍瑞林 357
抗雄激素类：氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特 358
非共轭单克隆抗体：曲托单抗、阿仑单抗、美罗华 359
共轭单克隆抗体：替伊莫单抗、托西莫单抗和 ^{131}I托西莫单抗 360
甲磺酸伊马替尼 361
吉非替尼 362
波特唑咪 363

第十二章　用于皮肤病的药物 365
概述 365
皮肤的解剖结构 366
皮肤的解剖结构 366
脱发 367
脱发 367
水泡性皮肤病 368
水泡性皮肤病 368
湿疹 369
包括湿疹在内的常见皮肤病 369
银屑病 370
银屑病 370
螨和虱感染 371
疥疮 371
荨麻疹 372
荨麻疹 372

第十三章　维生素：缺乏与药物相互作用 373
概述 373
脂溶性维生素 374
维生素 A(视黄醇)缺乏和其他脂溶性维生素 374

我的博客 http://book-life.blog.163.com

水溶性维生素 …… 375

维生素 B_1（硫胺素）缺乏和其他B族维生素 …… 375

尼克酸缺乏症（糙皮病） …… 376

维生素C缺乏症（坏血病） …… 377

维生素与药物间的相互作用 …… 378

脂溶性维生素与药物间的相互作用 …… 378

水溶性维生素与药物间的相互作用 …… 379

第十四章　药物过敏、滥用、中毒或过量 …… 381

概述 …… 381

药物过敏 …… 382

药物的过敏反应 …… 382

Ⅰ型变态反应（速发型超敏反应） …… 383

Ⅱ型变态反应（细胞毒性反应，自身免疫反应） …… 384

Ⅲ型变态反应（免疫复合物型反应，血清病型反应，阿图斯反应） …… 385

Ⅳ型变态反应（细胞介导型反应，迟发超敏型反应，接触性皮炎反应） …… 386

药物滥用 …… 387

脑奖赏回路 …… 387

乙醇的毒副作用 …… 388

乙醇滥用的治疗 …… 389

戒断：阿片类、地西泮、巴比妥类 …… 390

戒断：阿片类、地西泮、巴比妥类（续） …… 391

中毒或过量 …… 392

拟交感神经药 …… 392

胆碱能药物 …… 393

抗胆碱能药物 …… 394

5-羟色胺能类 …… 395

类阿片药物 …… 396

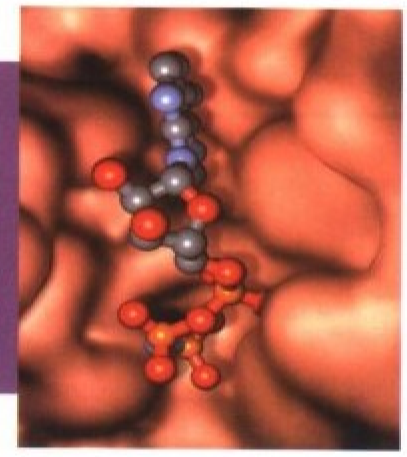
非处方药 …… 397

中毒和药物过量的治疗 …… 398

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

第 一 章

药理学的基本原理



概述

药理学(pharmacology)是在分子和整体水平上研究药物作用的一门学科,在分子水平上对药物作用的研究内容主要集中在药物对其它分子产生的生物学效应(effect),而在整体水平,药物作用的研究则主要侧重在药物治疗疾病的效果和它所产生的副作用。药物可以通过若干种途径来产生生物学效应,包括:杀灭侵入机体内的有害生物体(如细菌和病毒);杀灭人体自身产生的出现差错的细胞(如癌细胞);中和体内的酸液(如抗酸药);调整不足或过高的生理功能等。为了达到以上目的,有的需要直接以化学物质替代(如胰岛素),有的需要间接地或精确地对生物化学过程进行调节(如抑制酶的作用等)。

药物(Drugs)作用可以说是对机体内信息传递系统的调节,这种调节不应干扰机体内信号的准确性或激活不必要的代偿反应。药物要选择性地作用于细胞内正常信号传递过程中某些特异性的细胞成分而产生作用。药物对细胞生物分子的生物化学和生理学效应和药物作用机制的研究被称为药物效应动力学(pharmacodynamics, PD),简称药效学。

在药物作用研究方面具有同等重要意义的是药物的吸收、分布、代谢和消除(ADME)。对这些过程(包括药物分子通过各种生理学房室)及它们如何影响药物的使用和作用的研究,就是所谓的药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)。对一种药物作用的全面了解必须掌握其药效动力学(PD)和药代动力学(PK)性质方面的知识。另外,实践证明,根据病人本身的特点(如年龄、性别、体重、肝脏功能、肾脏功能等)也能对药物的药效动力学和药代动力学特征做出一定的判断。

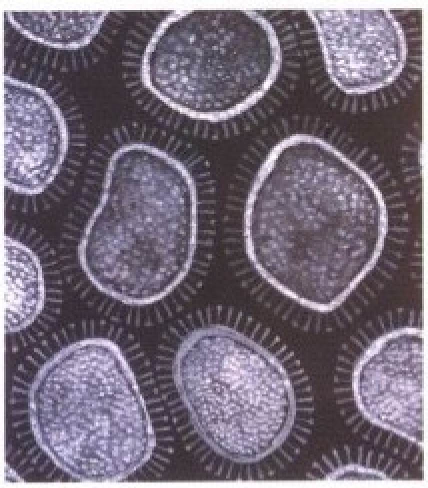
生药学(pharmacognosy)研究从自然界来源的药物,药剂学(pharmacy)研究药物的使用形式(formulation),使药物的形式安全并适合于应用。

治疗学上的药物作用主要包括外源性化学品与内源性生物化学靶点之间的相互作用,因此,对药物化学结构的研究和对正常及异常生理学方面的研究是相互关联的。只有清楚地了解生物体的解剖学、生理学和病理学特点,才能正确的设计和使用药物,由此可见,药理学的内容包括对药物分子、机体以及两者之间相互作用的广泛知识。

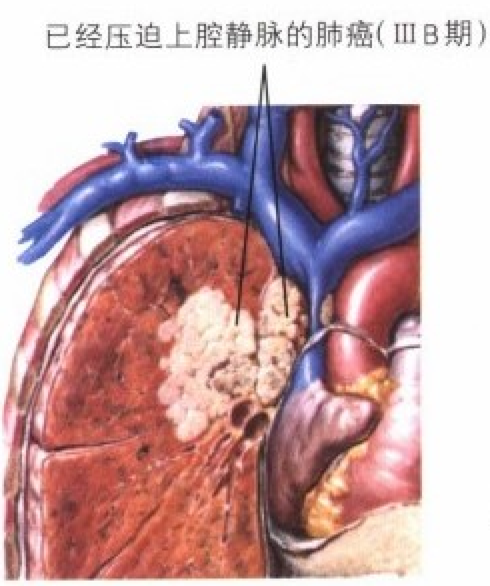
我的博客 http://book-life.blog.163.com



流感 A_2 病毒的电镜照片；丝状和球状（10 000倍）



放大更高倍的病毒（30万倍）



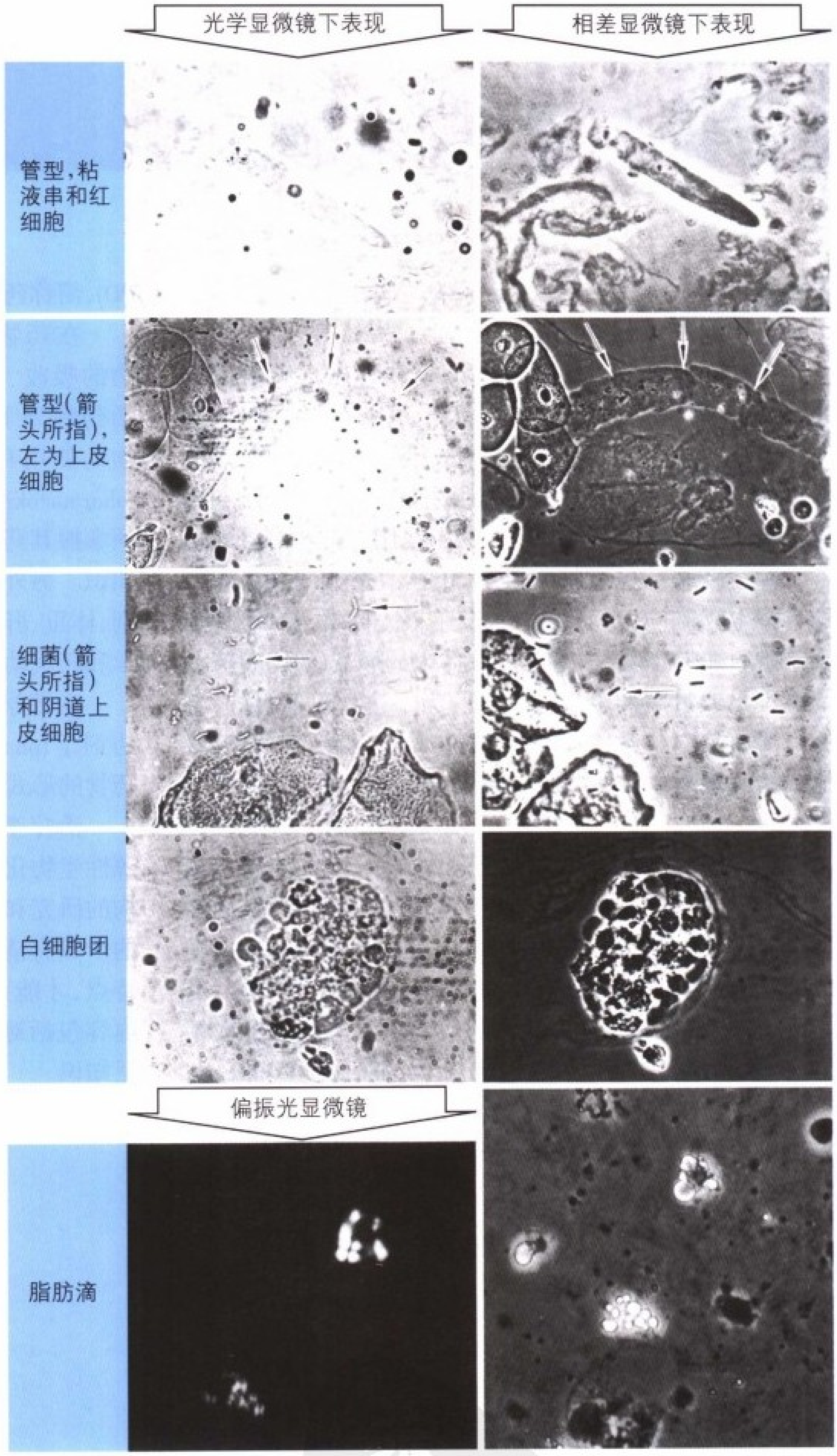


图1-1　清除外来的和内源的威胁

侵入性的生物体如细菌、病毒、真菌和寄生虫威胁人体的健康。癌细胞为非正常细胞，其与正常细胞的区别表现在染色体的突变、不可控增殖、去分化和功能丢失，以及具有侵袭力。药物治疗（化疗，chemotherapy）的目的在于直接杀死有害生物体或变异细胞，或者间接减少其数量，达到可被宿主防御控制的水平。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

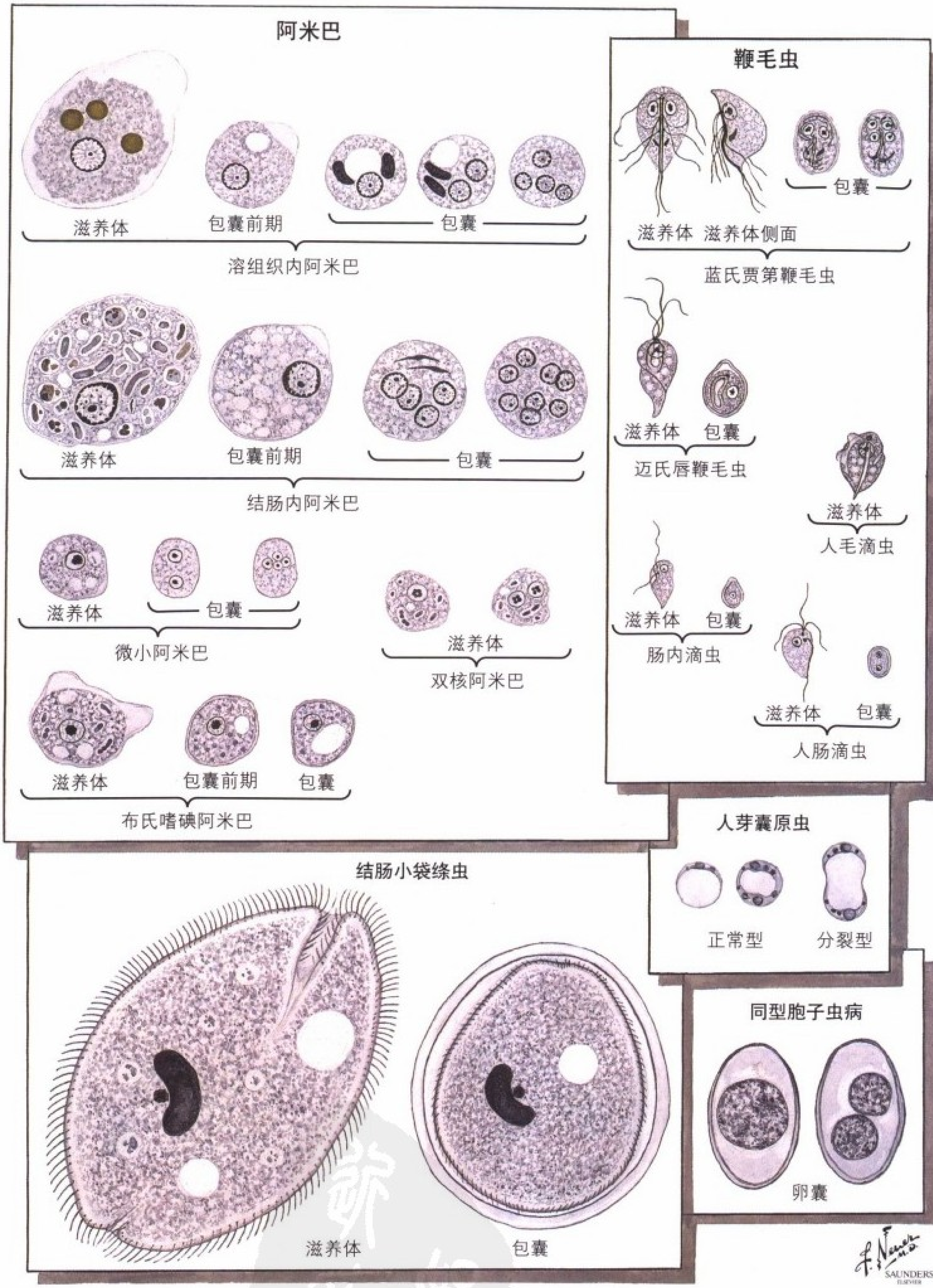


图1-1 清除外来的和内源的威胁(续)

对于入侵的生物体，典型的药物靶点包括维持细胞壁合成或完整性的生化过程；针对非正常细胞的药物靶点包括针对细胞周期调控和蛋白合成的酶，通过对这些靶点的作用，抑制癌细胞的复制。上述两种情况下，最佳的处理方式是应用一种药物或有选择性的联合用药来抑制侵入物或癌细胞。这种治疗可以发挥药物的治疗效果，同时最小化其副作用。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

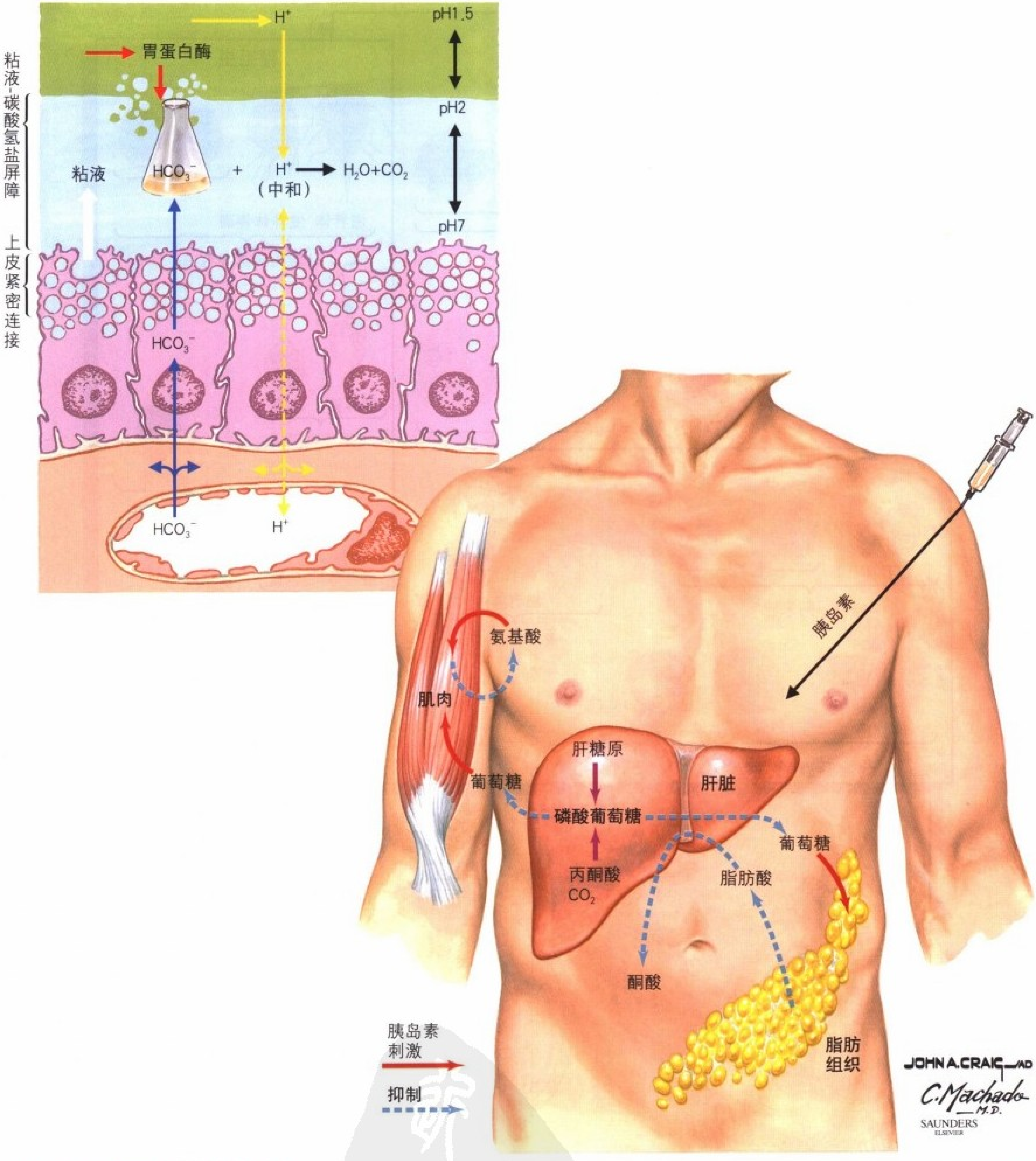


图1-2　内源性化学物质的补充和中和

当内源性物质的量不足以发挥正常功能时，就需要靠体外环境来供应（外源供应）。这样的例子如用于糖尿病治疗的胰岛素和用于帕金森症治疗的多巴胺。外源性物质可来源于人、动物、微生物或矿物质，也可能是合成技术的产物。它可以是一种物质本身或一种前体，该前体可被代谢成活性物质（如左旋多巴可被代谢为多巴胺）。但这类物质如果过量同样是有害的，如过量的胃酸可以引起或加重溃疡的形成。使用抗酸药可以减低胃酸水平（如使用碳酸钙或氢氧化镁等碱性物质），也可以采用抑制酸分泌的方法降低胃酸水平－可通过拮抗壁细胞上的组胺 H_2 受体（如雷米替丁）或通过干扰质子泵把酸运出壁细胞（如奥美拉唑）。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

血压调节中相互依赖和相互作用的影响因素

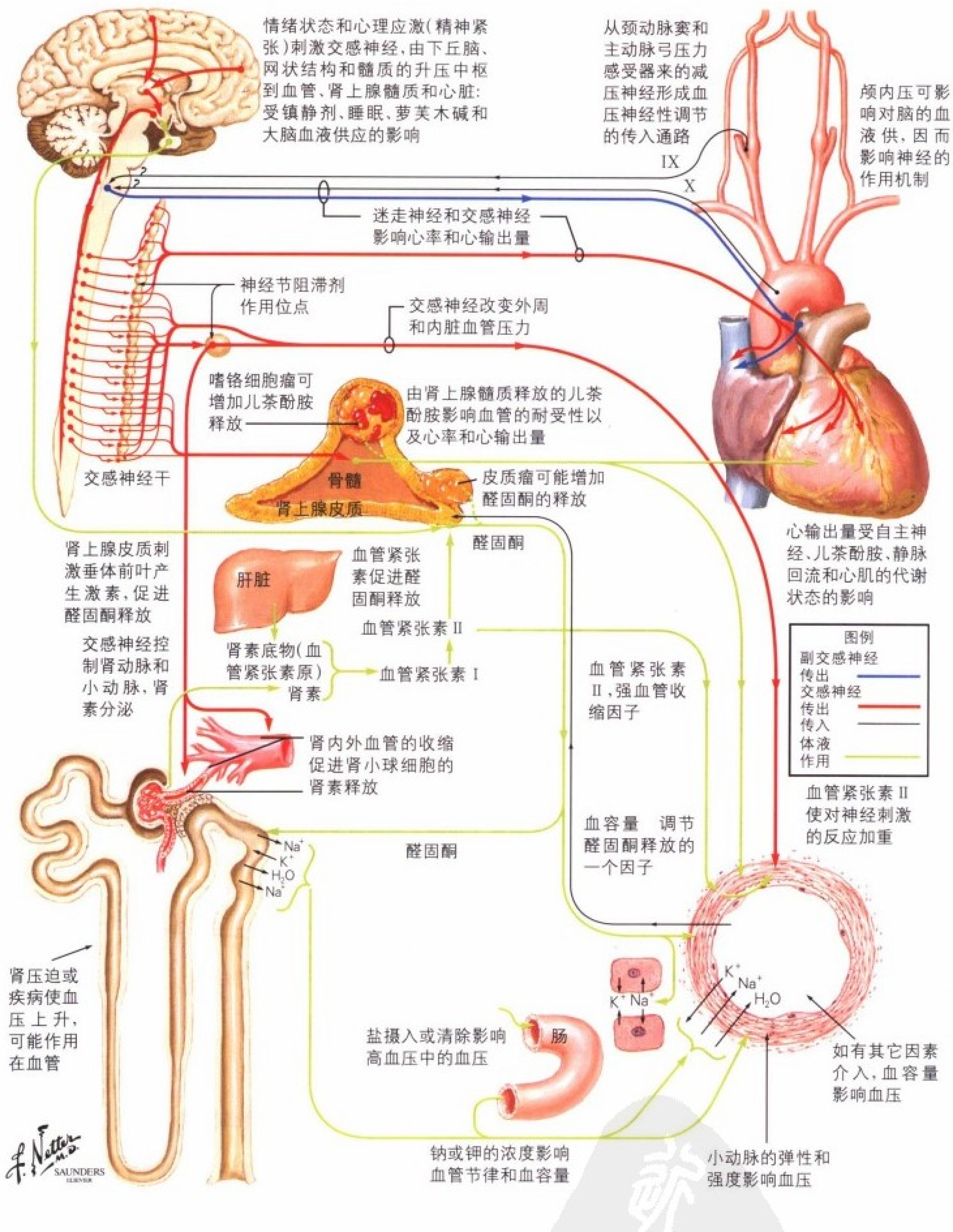


图1-3　生理过程调节

药物通过不同机制来改变细胞和生理过程中的正常稳态和生化信息,它们模拟(如卡巴胆碱)或阻断经突触传递信息的神经递质。化学物质如激素在人体也可通过长距离而不是局限于靶点部位而发挥作用,与激素结构类似的药物如氧甲氢龙、米非司酮也可阻断激素的作用。药物通过与靶酶、DNA、神经递质或其他的化学介体或信号传导过程成分如受体作用来选择性地改变生理过程。其总体效应取决于药物是促进还是抑制内源活性。具有其它作用机制的药物有螯合剂,(包括金属原子,其和毒物或药物形成化学键),抗代谢物(类似于内源性物质但对底物无活性或活性较低),刺激剂(刺激生理过程)和营养或替代剂(如维生素、矿物质)。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

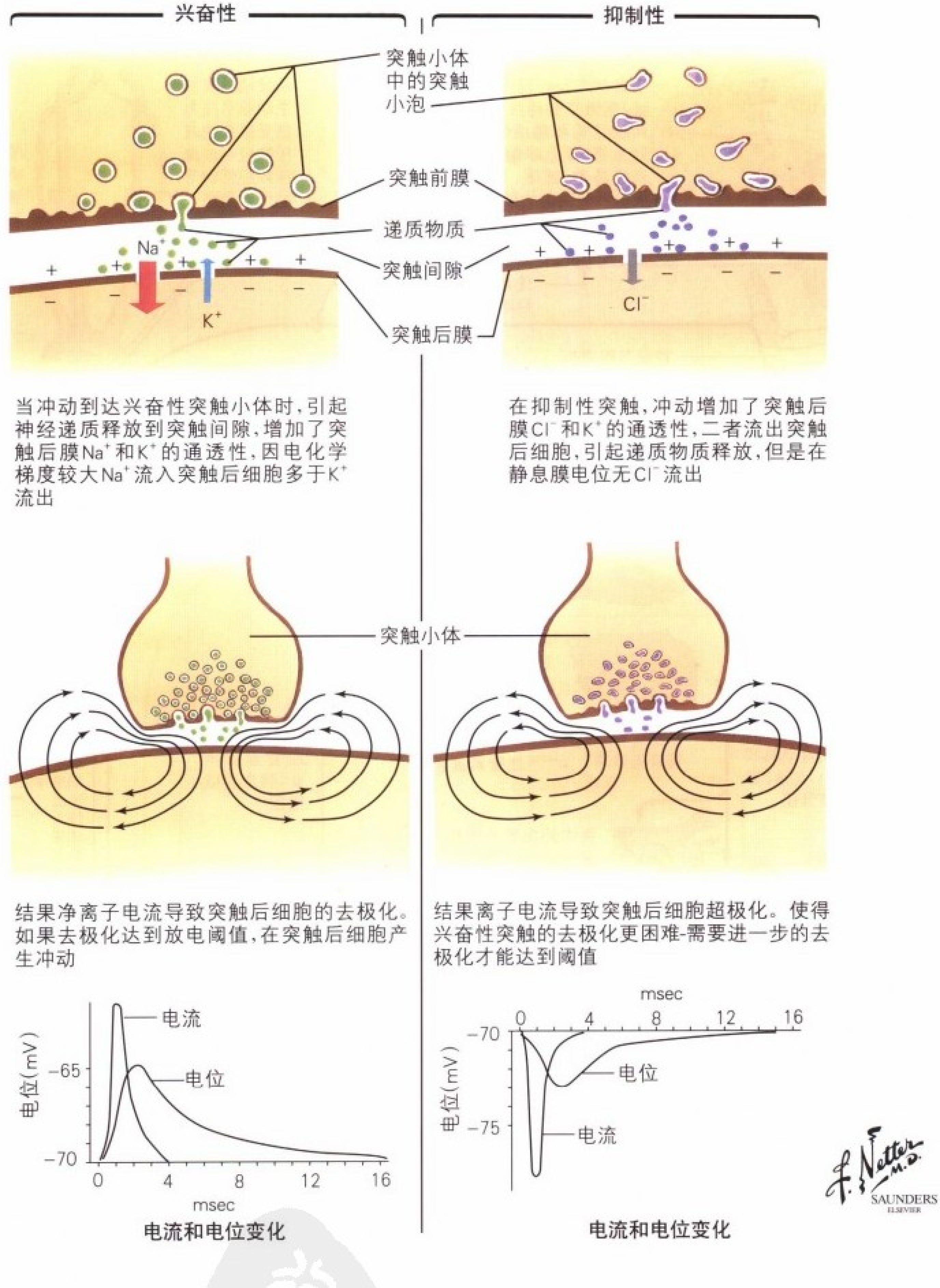
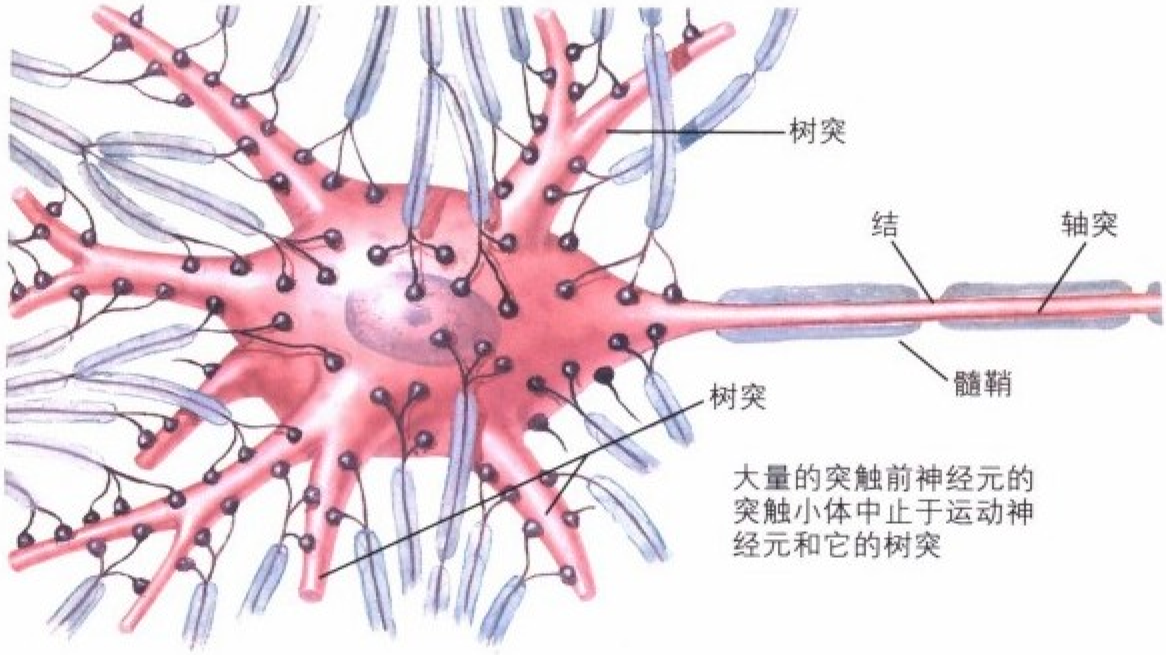


图1-4　突触化学物质传递

经突触的信息传递由化学信使实现，这些化学信使即神经递质，储存在突触前神经元中。突触前轴突末梢的动作电位启动释放神经递质到突触的步骤，神经递质通过突触间隙，可逆的结合到突触后受体，受体激活引起细胞效应。受体激活剂（即药物）称为激动剂，而拮抗剂则只与受体结合却不激活受体。神经递质通过酶的破坏、扩散和重摄取进入突触前神经元而从突触间隙消除。主要的外周神经递质是乙酰胆碱和儿茶酚胺类（如肾上腺素、多巴胺）。在脑和脊髓，主要的兴奋性神经递质是谷氨酸和天冬氨酸，主要的抑制性神经递质是GABA和甘氨酸。5-羟色胺和神经肽是其它类的神经递质。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com



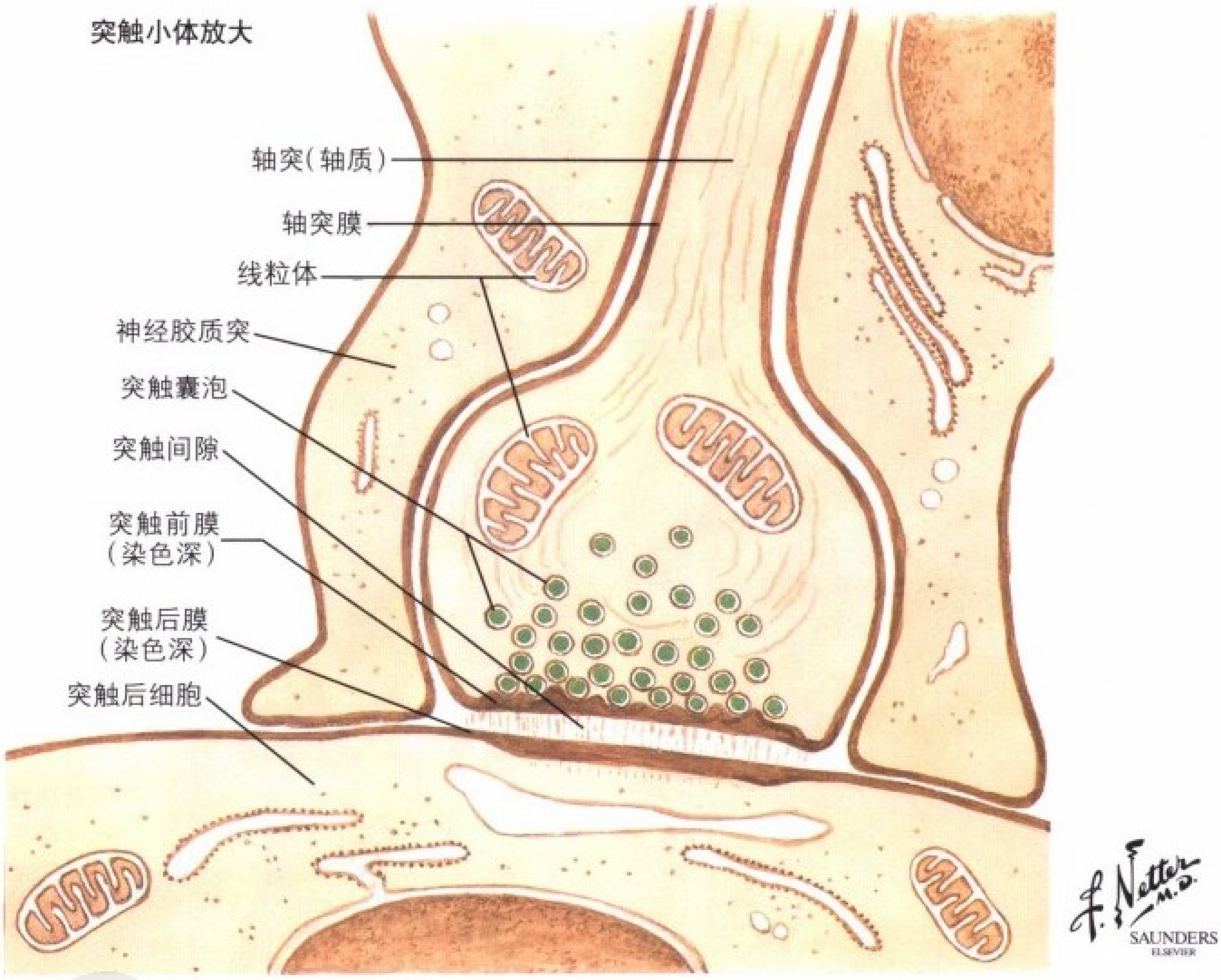


图1-5　突触形态

突触包括突触前神经元的轴突末端、突触后(接收)细胞的质膜以及细胞间的空间(突触间隙)。突触后细胞可以是神经元或其它的细胞(如肌肉中效应器细胞),突触的电信息传递-沿着突触前神经元的动作电位被转换成化学信号,导致突触后细胞的效应:增加(兴奋),减少(抑制)或对神经元活动或生化的调节。突触传递涉及许多步骤,这些步骤都是可能的药物靶点。这些过程发生在突触前膜神经元(如神经递质在囊泡内的合成和储存)、突触前膜(如和膜结合的囊泡,神经递质的胞吐作用)、在突触间隙(如酶的重摄取)、在突触后膜(如受体结合,离子通道功能改变)和突触后神经元(如作用于第二信使转导)。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

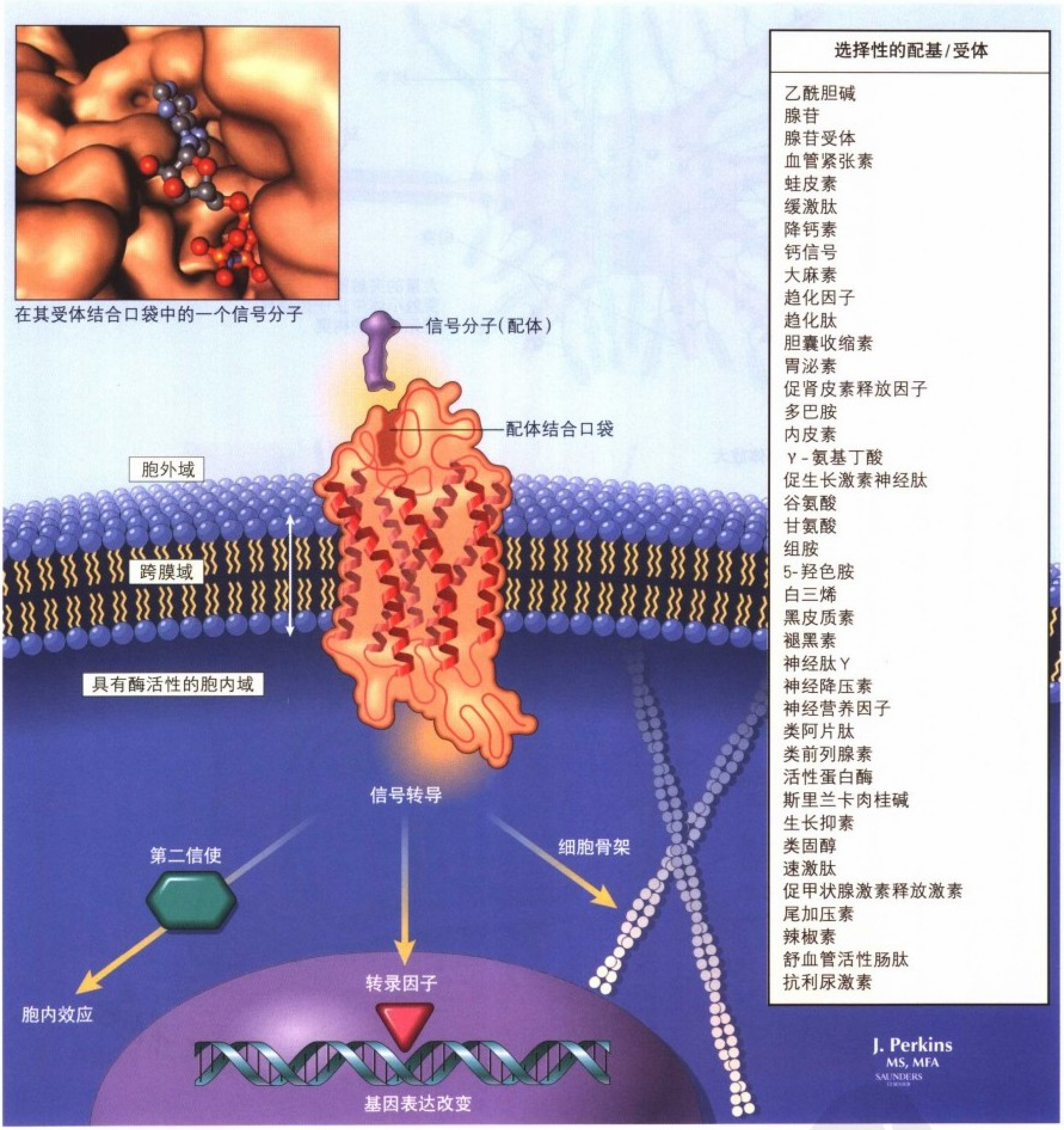


图1-6 受体和信号

受体位于胞内或细胞上，是最先对神经递质、激素或其他的内源性或外源性信号分子(配基)响应的分子，并从分子到细胞传递信息(经转导)。受体只应答特定的信号分子或与其化学结构相似的分子以确保信息传递的忠实性(特定结构的药物)。受体一般由典型的几百个氨基酸的长序列组成，人体有多种受体类型以便于维持信息通路的互不相同和用于不同的目的。一个细胞可以表达一种或多种受体，数量取决于年龄、健康或其它因素。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

D_1 氨基酸序列

```
1   MRTLNTSAMD GTGLVVERDF SVRILTACFL SLLILSTLLG NTLVCAAVIR
51  FRHLRSKVTN FFVISLAVSD LLVAVLVMPW KAVAEIAGFW PFGSFCNIWV
101 AFDIMCSTAS ILNLCVISVD RYWAISSPFR YERKMTPKAA FILISVAWTL
151 SVLISFIPVO LSWHKAKPTS PSDGNATSLA ETIDNCDSSL SRTYAISSSV
201 ISFYIPVAIM IVTYTRIYRI AQKQIRRIAA LERAAVHAKN CQTTTGNGKP
251 VECSQPESSF KMSFKRETKV LKTLSVIMGV FVCCWLPFFI LNCLLPFCGS
301 GETQPFCIDS NTFDVFVWFG WANSSLNPII YAFNADFRKA FSTLLGCYRL
351 CPATNNAIET VSINNNGAAM FSSHHEPRGS ISKECNLVYL IPHAVGSSED
401 LKKEEAAGIA RPLEKLSPAL SVILDYDTDV SLEKIQPITQ NGQHPT
```

D_2 氨基酸序列

```
1   MDPLNLSWYD DDLERQNWSR PFNGSDGKAD RPHYNYYATL LTLLIAVIVF
51  GNVLVCMAVS REKALQTTTN YLIVSLAVAD LLVATLVMPW VVYLEVVGEW
101 KFSRIHCDIF VTLDVMMCTA SILNLCAISI DRYTAVAMPM LYNTRYSSKR
151 RVTVMISIVW VLSFTISCPL LFGLNNADQN ECIIANPAFV VYSSIVSFYV
201 PFIVTLLVYI KIYIVLRRRR KRVNTKRSSR AFRAHLRAPL KGNCTHPEDM
251 KLCTVIMKSN GSFPVNRRRV EAARRAQELE MEMLSSTSPP ERTRYSPIPP
301 SHHQLTLPDP SHHGLHSTPD SPAKPEKNGH AKDHPKIAKI FEIQTMPNGK
351 TRTSLKTMSR RKLSQQKEKK ATQMLAIVLG VFIICWLPFF ITHILNIHCD
401 CNIPPVLYSA FTWLGYVNSA VNPIIYTTFN IEFRKAFLKI LHC
```

选择性的拼接序列

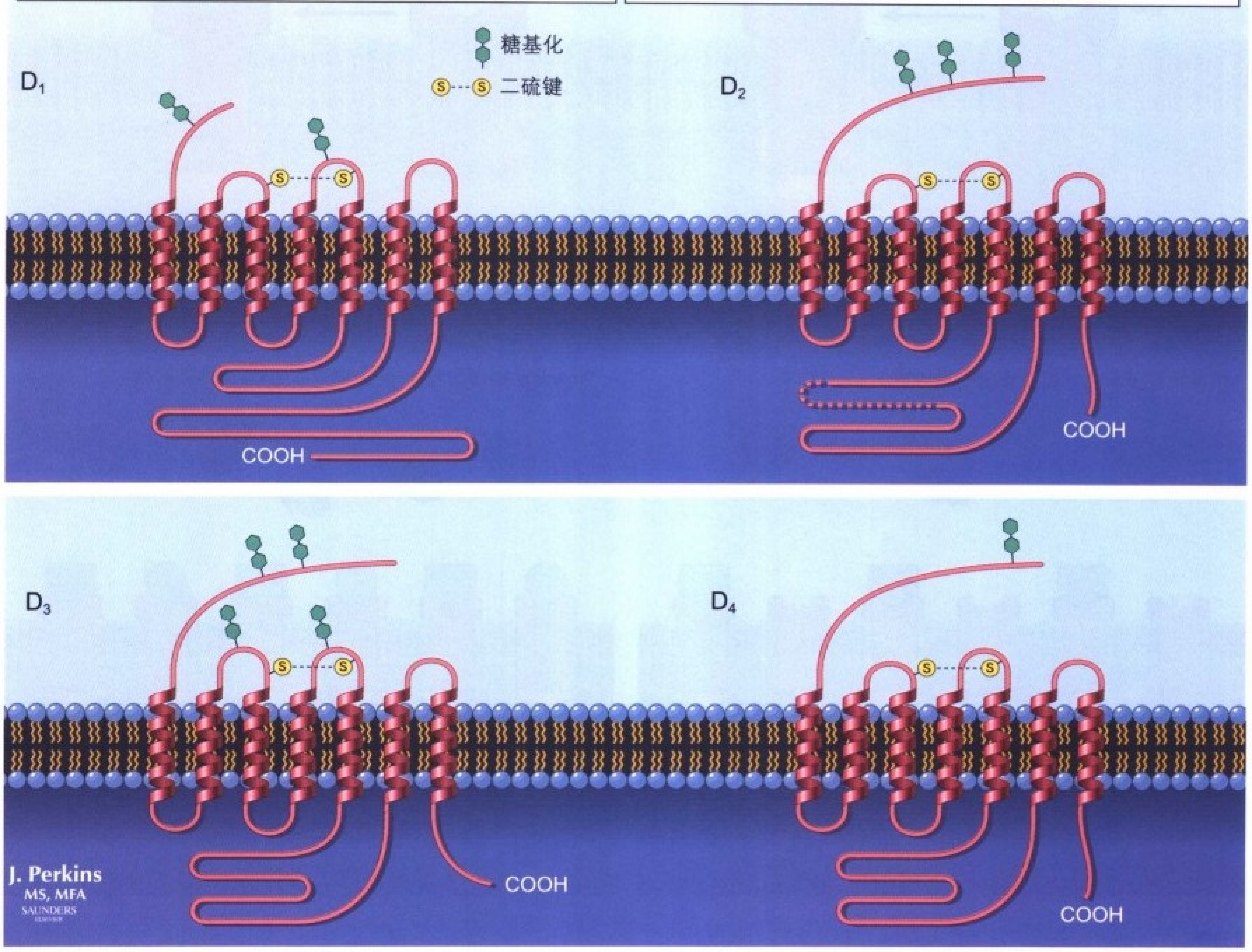


图 1-7　受体亚型

受体可以分为不同的亚型，首先命名的受体是结构相关的儿茶酚胺类肾上腺素，异丙肾上腺素，和去甲肾上腺素。在一些组织这三者的构效关系的效应排名为去甲肾上腺素>肾上腺素>异丙肾上腺素，而在其它组织则相反。儿茶酚胺受体（肾上腺素受体）在药理学分为 α 和 β 两种类型和亚型（如 α_1、α_2 等等），亚型根据氨基酸序列和翻译后修饰过程加以区分，如所示多巴胺受体亚型。如涉及动脉粥样硬化治疗的靶向受体亚型的临床实例。在肺中肾上腺素受体的激活可以舒张平滑肌和扩张细支气管使呼吸顺畅。为了避免心脏的肾上腺素刺激，β_2 选择性药物（如沙丁胺醇、间羟异丙肾上腺素、利托君、特布他林）只激活肺肾上腺素受体，β_1 选择性药物则影响心脏。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

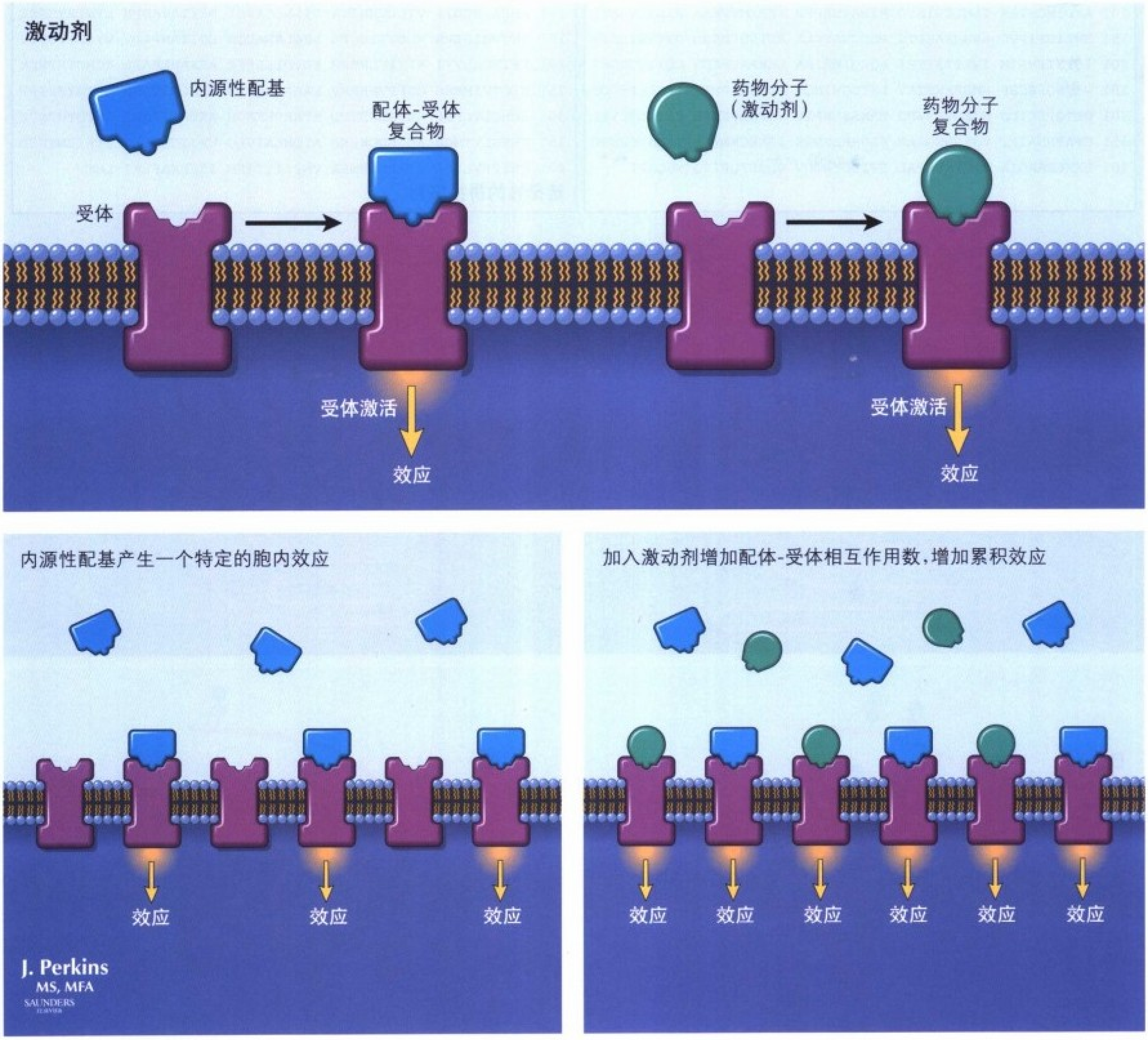


图1-8　激动剂

特定的分子共理化性质和立体化学特性（三维结构）影响其与受体的亲和力，药物分子结合受体形成复合物的亲和作用是可以定量的。结合涉及配体分子(L)和受体分子(R)形成配体-受体复合物(LR): L+R　LR通过结合作用的平衡常数来定量，（即常说的K_d或K_i），亲和力越大，K值越小。药物可以激活受体和给出一个生物学效应（如内在活性，或效能）。这些分子形状互补于受体的形状，并在一定程度上改变受体活性。完全激动剂产生高亲和力，给出一个最大的组织效应，而部分激动剂具有中等亲和力（即使所有受体都被占据，组织效应也不能够达到最大）。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

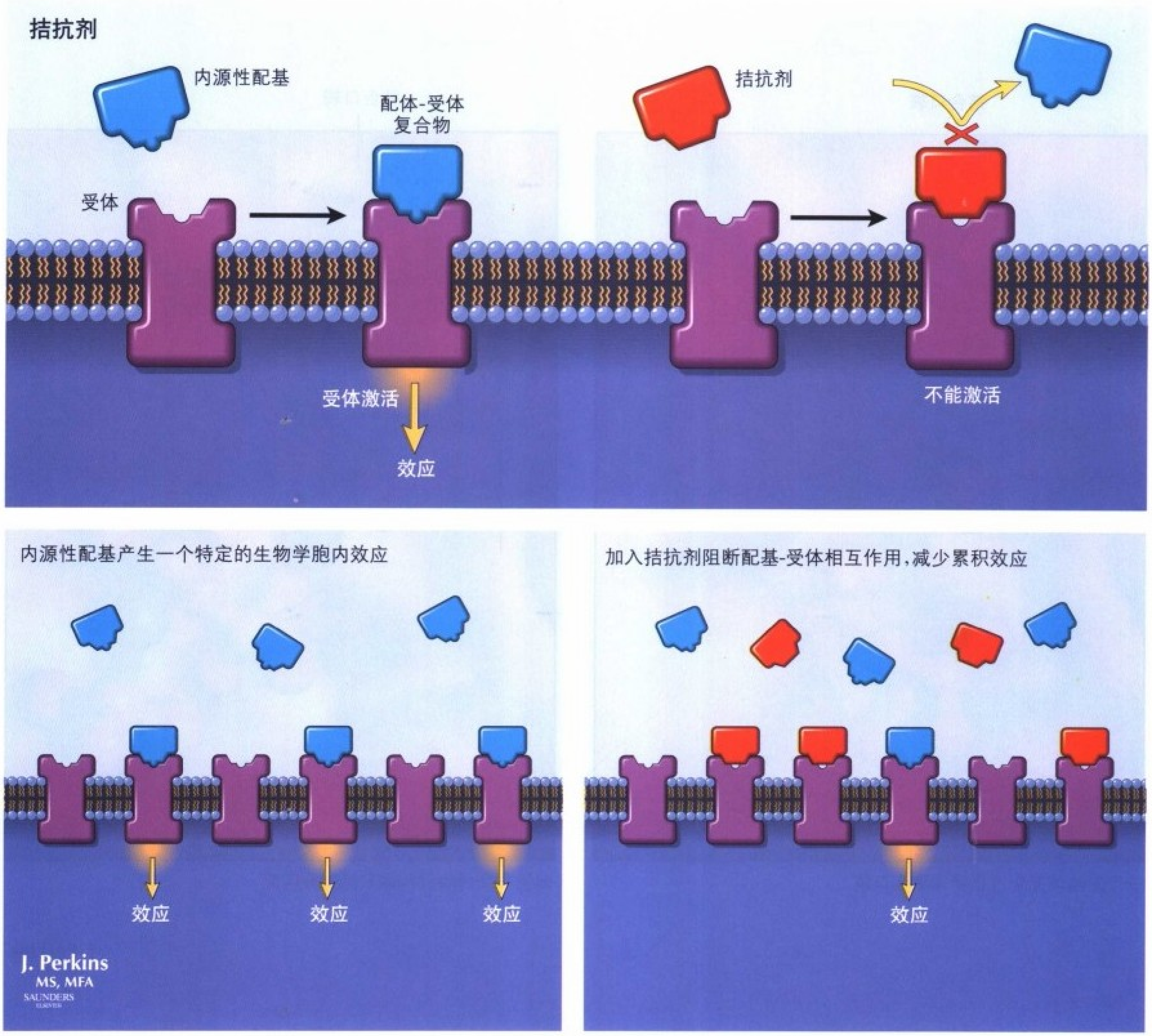
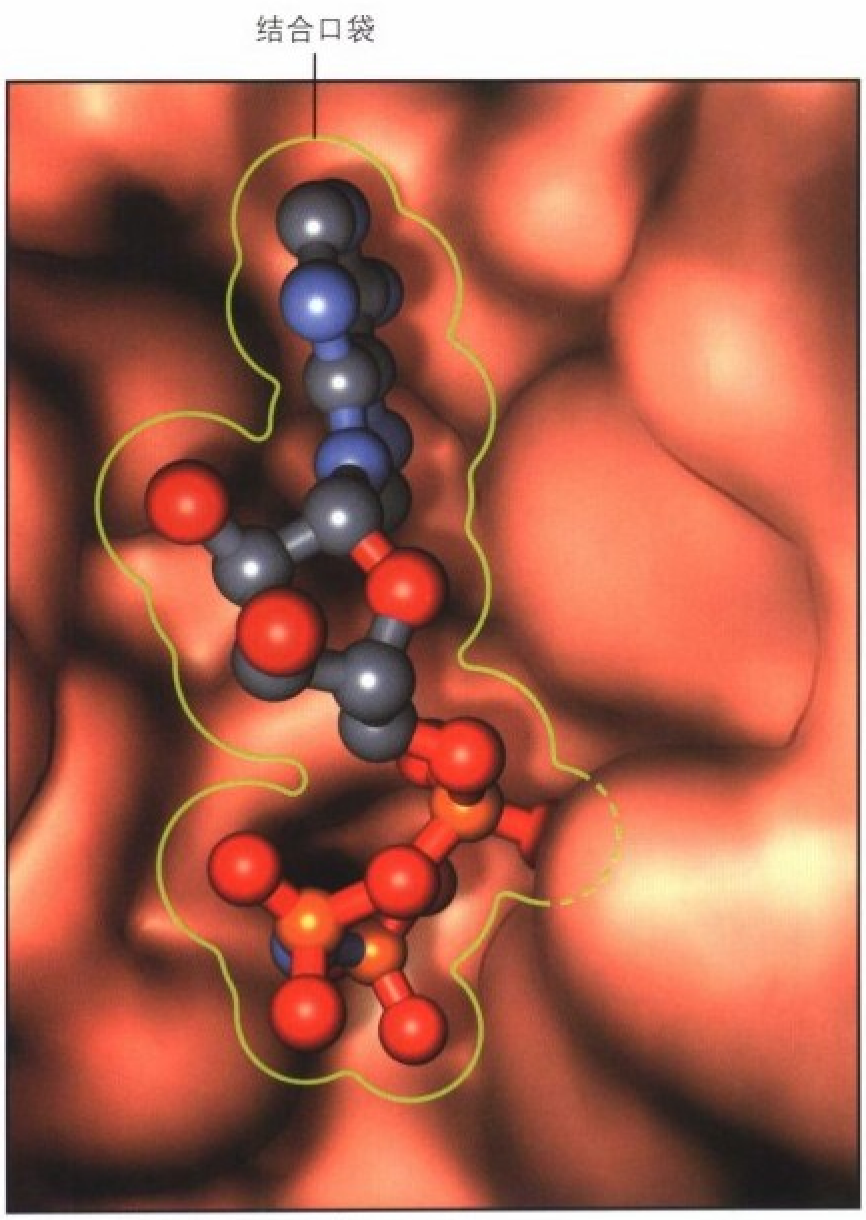


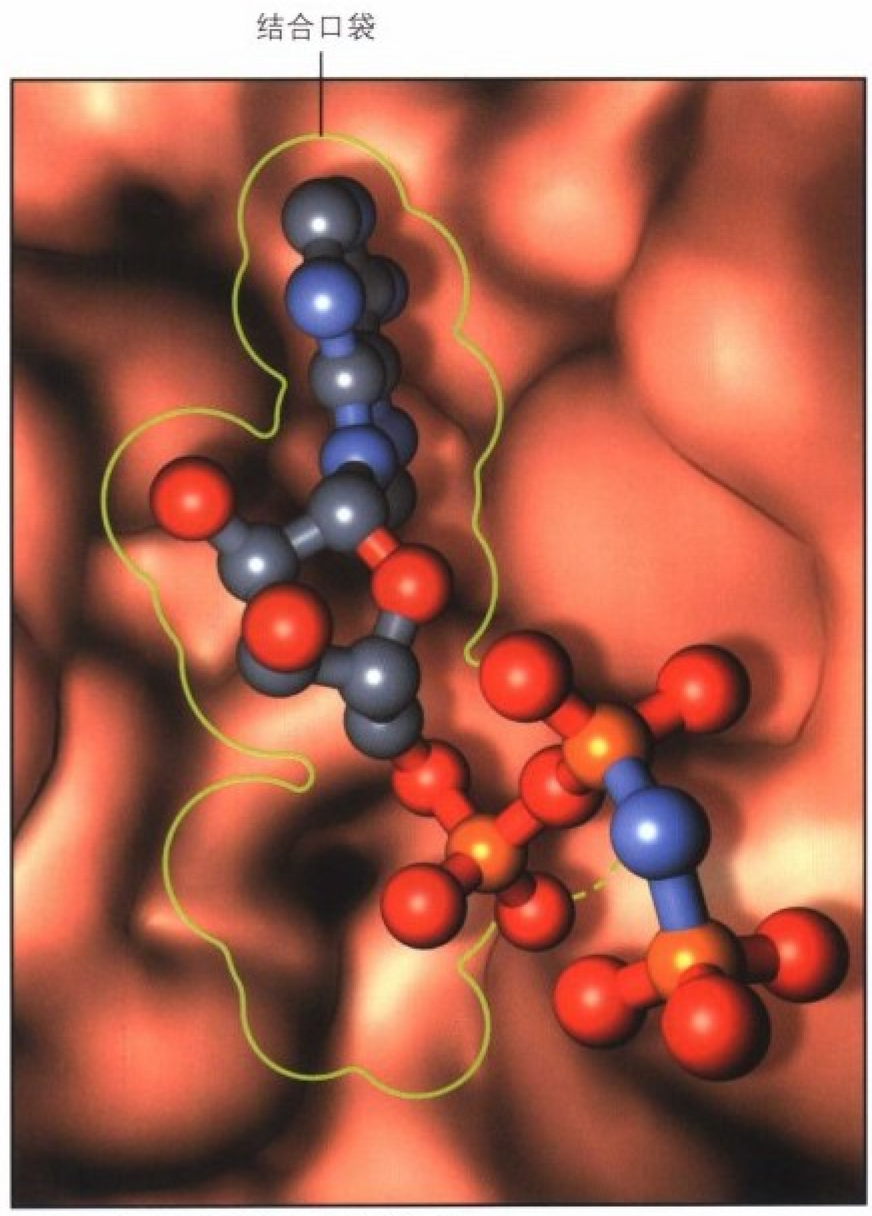
图1-9　拮抗剂

一些分子的理化性质和立体化学特征影响其与受体的亲和力,但是不能激活受体。这些分子可结合(占据)受体并阻碍激动剂的结合,因而减小激动剂的效应。这些拮抗剂不能显示生物效应,但可改变由激动剂作用维持的生理过程(如神经递质的作用)。受体拮抗剂药物的例子如阿托品(毒蕈碱样胆碱能)、d-筒箭毒碱(烟碱样胆碱能)、阿替洛尔(肾上腺素受体)、螺内酯(盐皮质激素)、苯海拉明(组胺H_1)、昂丹司琼(5-羟色胺)、氟马西尼(苯二氮䓬)和纳洛酮(阿片类)。化学拮抗作用(如胃酸的碱中和)或生理拮抗作用,是指一个药物引起的效应可对抗另一个药物的效应(如肾上腺素,拮抗蜂螫伤引起的组胺反应)。

我的博客 http://book-life.blog.163.com



一个对映体完全占据受体结合口袋



而另一个对映异构体只能部分匹配

J. Perkins
MS, MFA
SAUNDERS
ELSEVIER

图1-10　立体化学和3-维契合

外消旋化合物的一个对映体与受体的亲和力总是大于另一个对映体。二者只是立体化学结构不同，分子的3维结构对于受体的亲和力是一个关键性指标。化学结构和生物效应的关系，即已知的SAR（构效关系）是药物发现的研究重点。计算机拟合的配体-受体模型使配体结合受体的口袋可视化，它也可用于筛选能够与受体良好结合的候选药物，然后进行合成。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

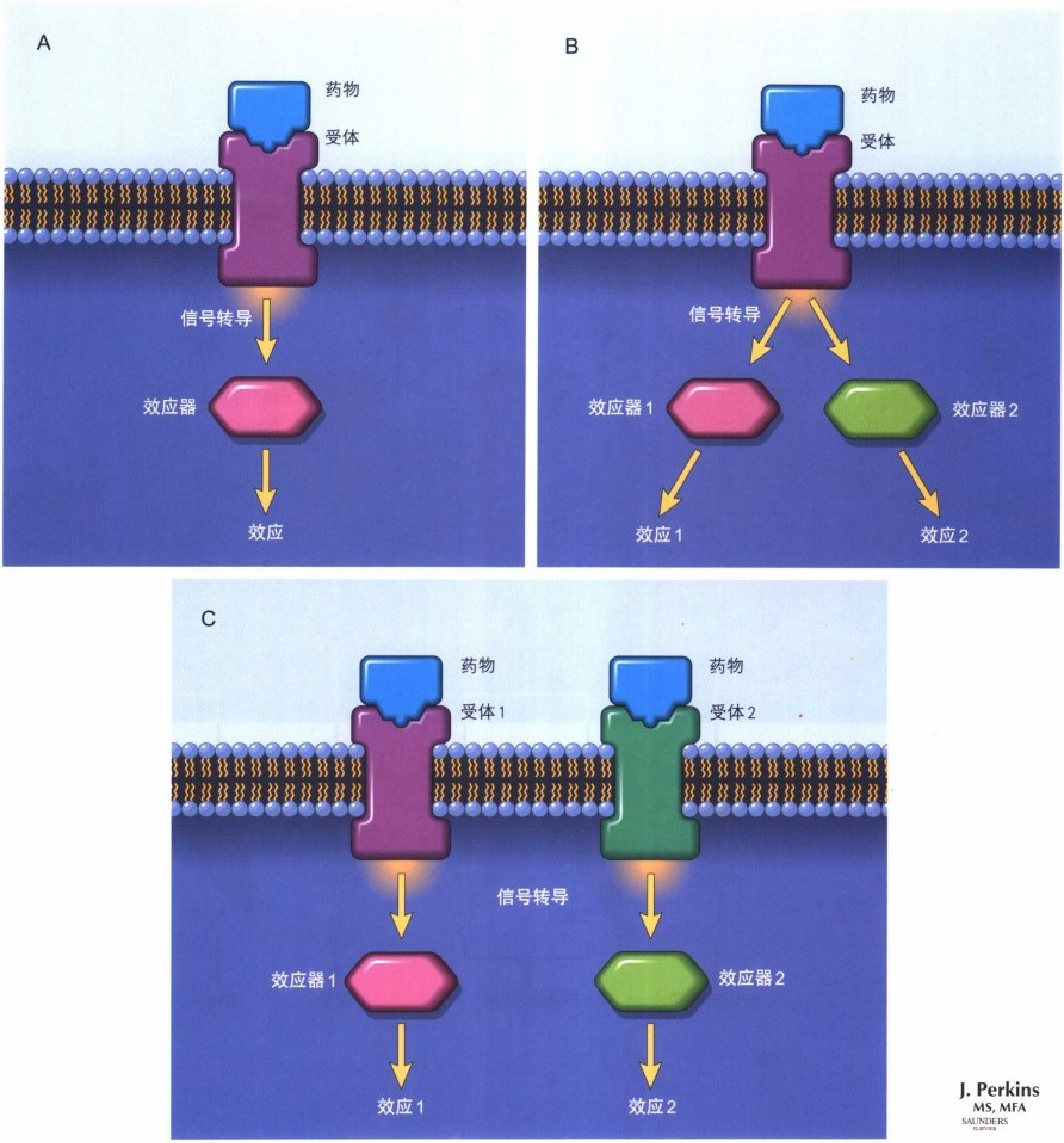


图1-11　受体-效应器偶联

大多数情况下，药物只是激活或抑制复杂生化反应过程中的一个分子。当药物在细胞膜表面结合受体时，胞外药物信号经过胞内的生理过程，即被转化成(诱导成)胞内信使，这个过程称为信号转导。信号转导过程可由多种机制产生。药物的效应依赖于受体、与之偶联的转导通路、受体在细胞中的表达水平和它的反应能力。

在图A中，药物结合的受体1偶联效应器1（转导通路），产生效应1。药物可结合受体偶联多个效应器(图B)。药物也能够结合多个受体(图C)，每个受体偶联一个不同的效应器。图中效应2可能是一个治疗终点或副作用。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

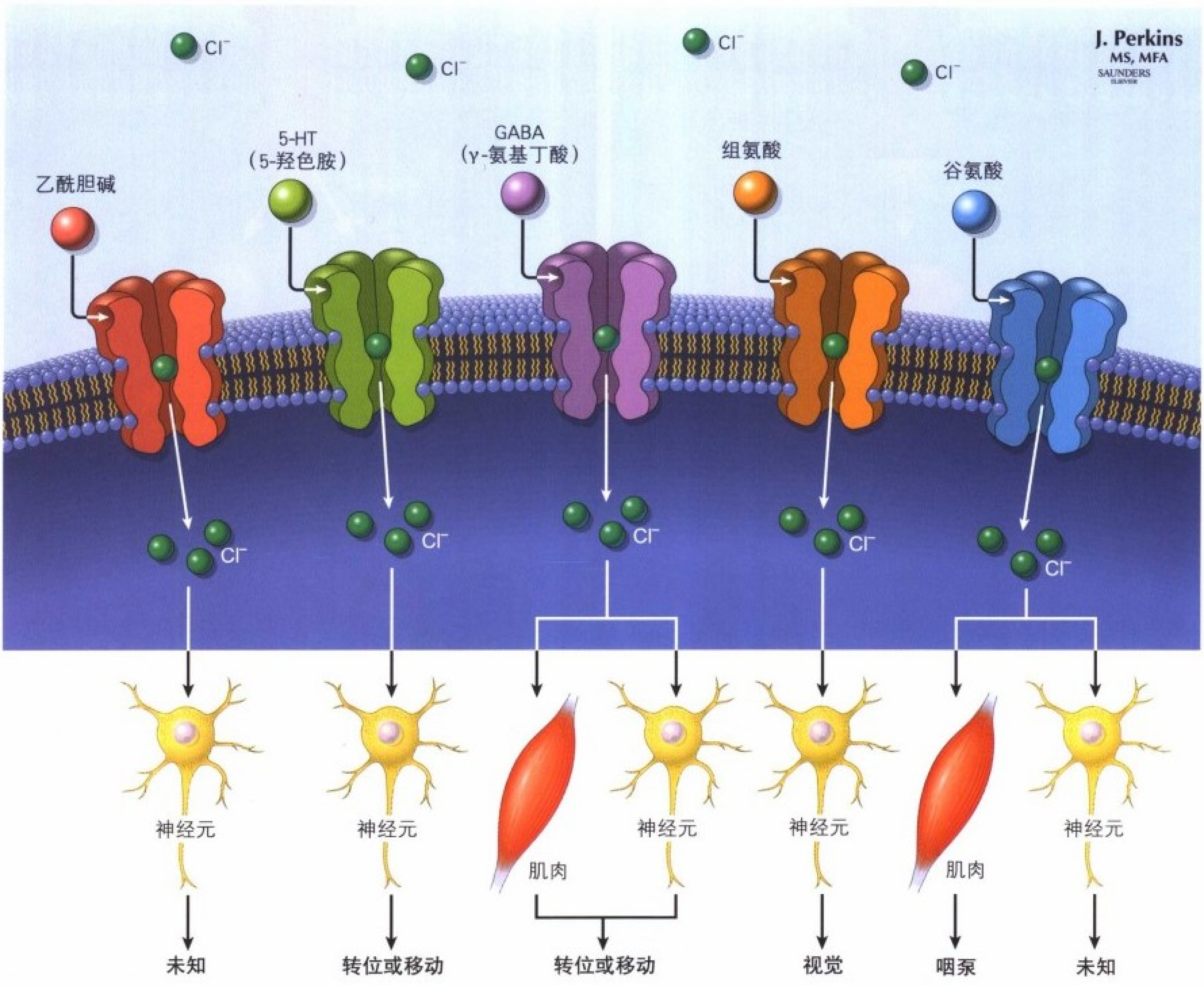


图1-12 信号转导和交互作用

受体提供对特定胞外化学信号的细胞反应特异性。不同的受体类型可采取一种或多种胞内第二信使转导机制而不丧失配体特异性。与不同受体作用的不同配体可通过一个信号系统获得相同或不同的效应。图中显示的离子通道受体（如图所示）可调节Cl⁻离子流入，导致细胞超极化（转膜电位负值更大）更不易放电（产生动作电位）。效应依赖于受体浓度、细胞类型和受体表达和第二信使组分产生细胞间和细胞内的信息整合。一个有多种受体类型的细胞，可由多种配体和受体间相互作用来调节，受体类型间形成相互作用，使细胞复杂多样的反应性成为可能。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

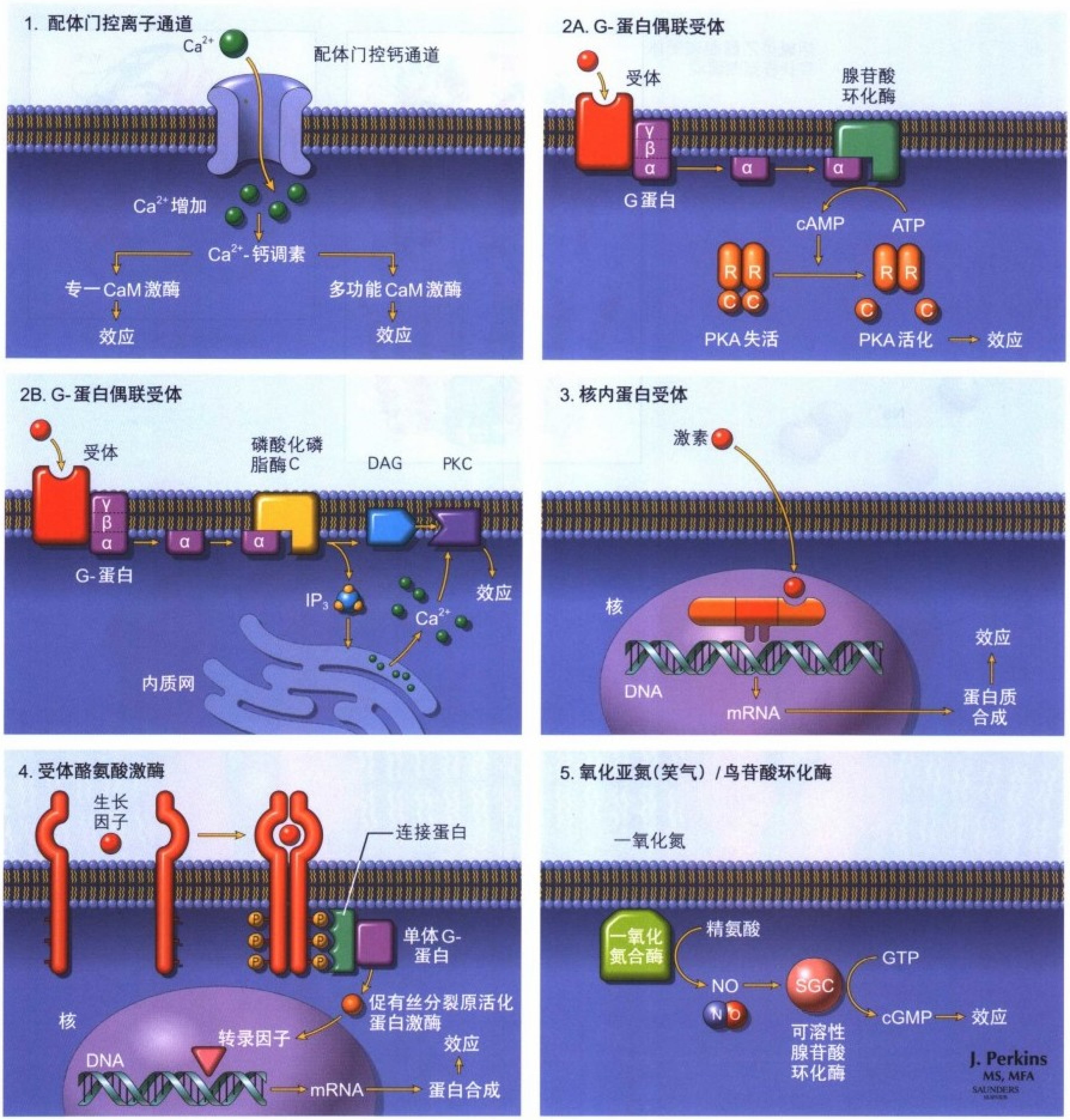


图1-13　第二信使通路

信号转导的发生机制有如下几种：(1)配体门控的离子通道离子的流入和流出，从而改变转膜电位或调控胞内生化反应(如钙-钙调素系统)；(2)配体结合G蛋白偶联受体调节酶活性(如腺苷酸环化酶或磷脂酶C)；(3)配体结合活化受体的催化部位(如酪氨酸激酶活性)；(4)配体进入胞核和改变蛋白(受体)合成；(5)配体结合增加或减弱一氧化氮的合成及下游的cGMP的产生。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

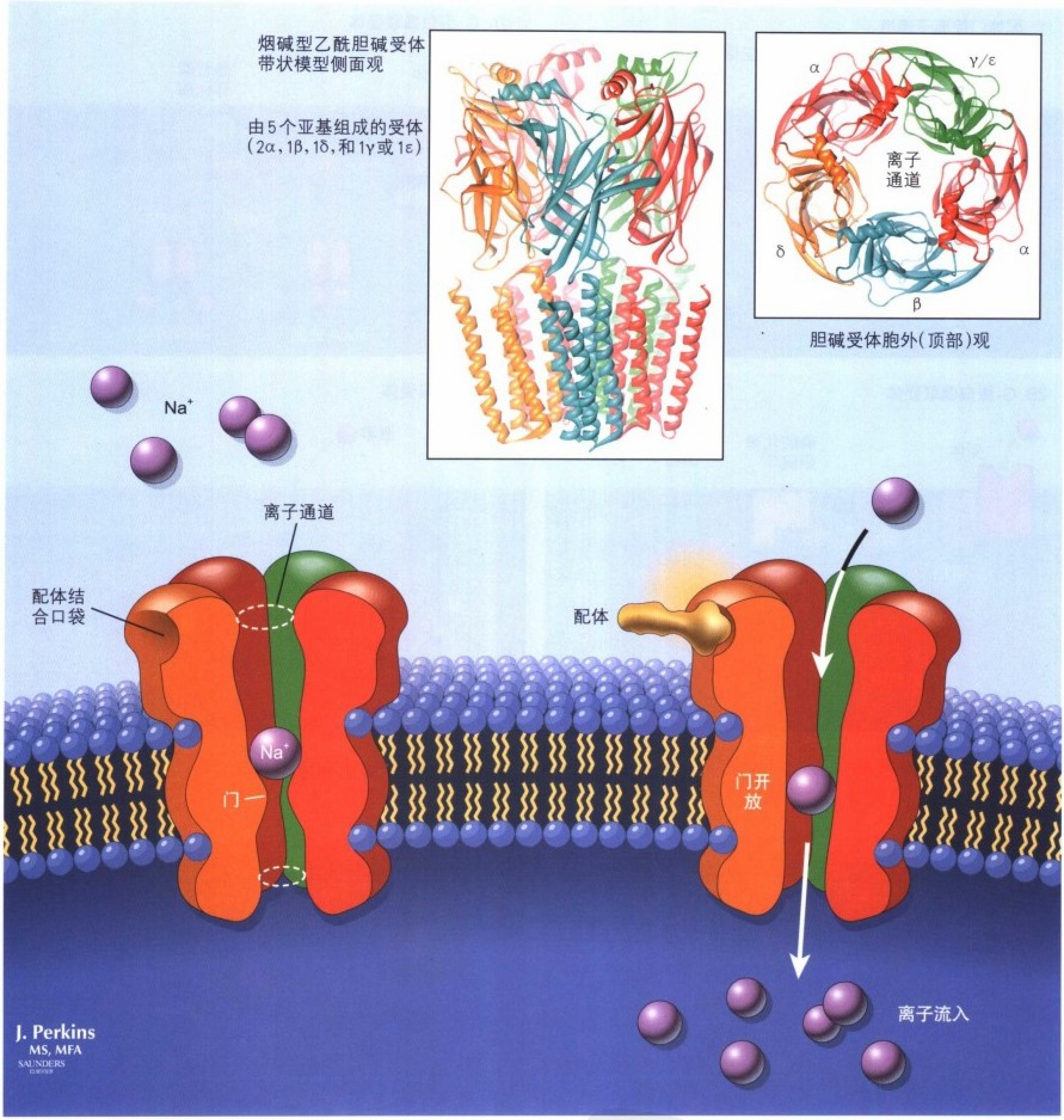


图1-14 配体门控离子通道

有些药物能够与形成离子跨膜孔道(常见的Na^+、K^+、Ca^{2+}、Cl^-)的分子(离子通道)结合,这些通道由许多亚基组成。药物结合一个或多个亚基可改变受体功能(离子通过),即通道是配体门控的。一个离子通道能容纳多种药物,不同药物可结合于通道不同的亚基或定位在胞外、跨膜域或胞内域。膜结合的离子通道包括烟碱胆碱能、谷胱甘肽、γ-氨基丁酸($GABA_A$)、5-羟色胺(5-HT_3)和甘氨酸受体。胞内通道包括那些与肌质网、内质网、线粒体内的Ca^{2+}相关的离子通道。如巴比妥类药物结合在GABA受体复合物上,增加Cl^-流入,从而增加静息跨膜电位差和减少兴奋性。作用于胞内配体门控离子(Ca^{2+})通道的药物,如咖啡因。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

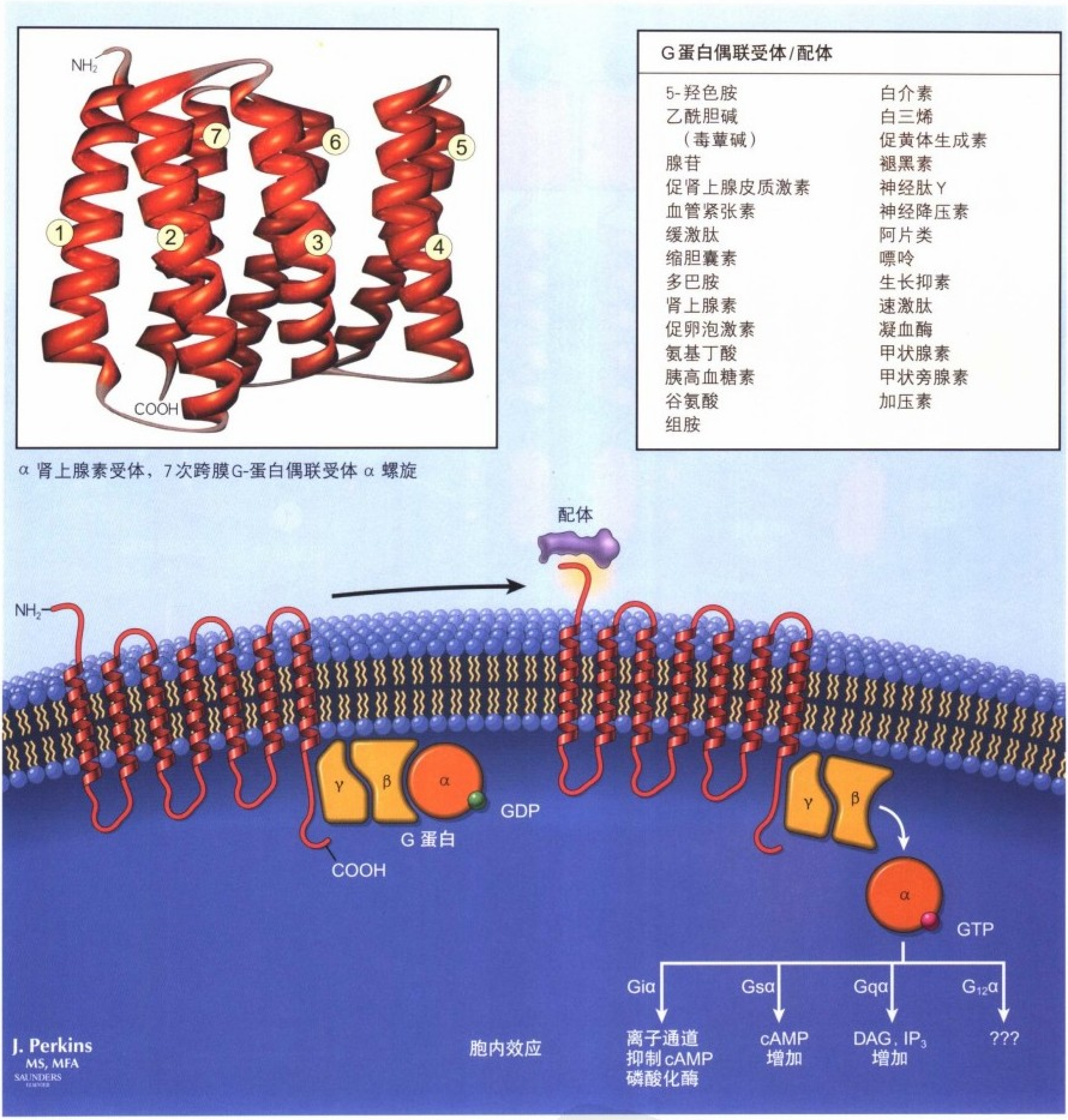


图1-15　G-蛋白偶联受体

某些药物结合于受体，其转导涉及受体与G-蛋白的偶联-GPCR受体。G蛋白偶联受体(GPCR)是一个受体大家族，介导神经递质、激素和药物的作用。GPCR是多次跨膜的大分子蛋白，许多与药物相关的GPCR是七次跨膜(7-TM) GPCR，(氨基端在胞外，羧基端在胞内)。这样的受体有肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺、毒蕈碱型乙酰胆碱、组胺、腺苷、嘌呤、氨基丁酸GABA、谷氨酸、阿片和加压素受体。当一个激动剂结合到GPCR受体，且通过GTP-GDP交换活化相关的G蛋白，促使其α亚基和βγ亚基相分离。α亚基具有自我催化的GTP酶活性，能使其回到初始状态。一个受体可以偶联一个或多个G-蛋白。一些G-蛋白活化而另一些则抑制信号转导的生化过程。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

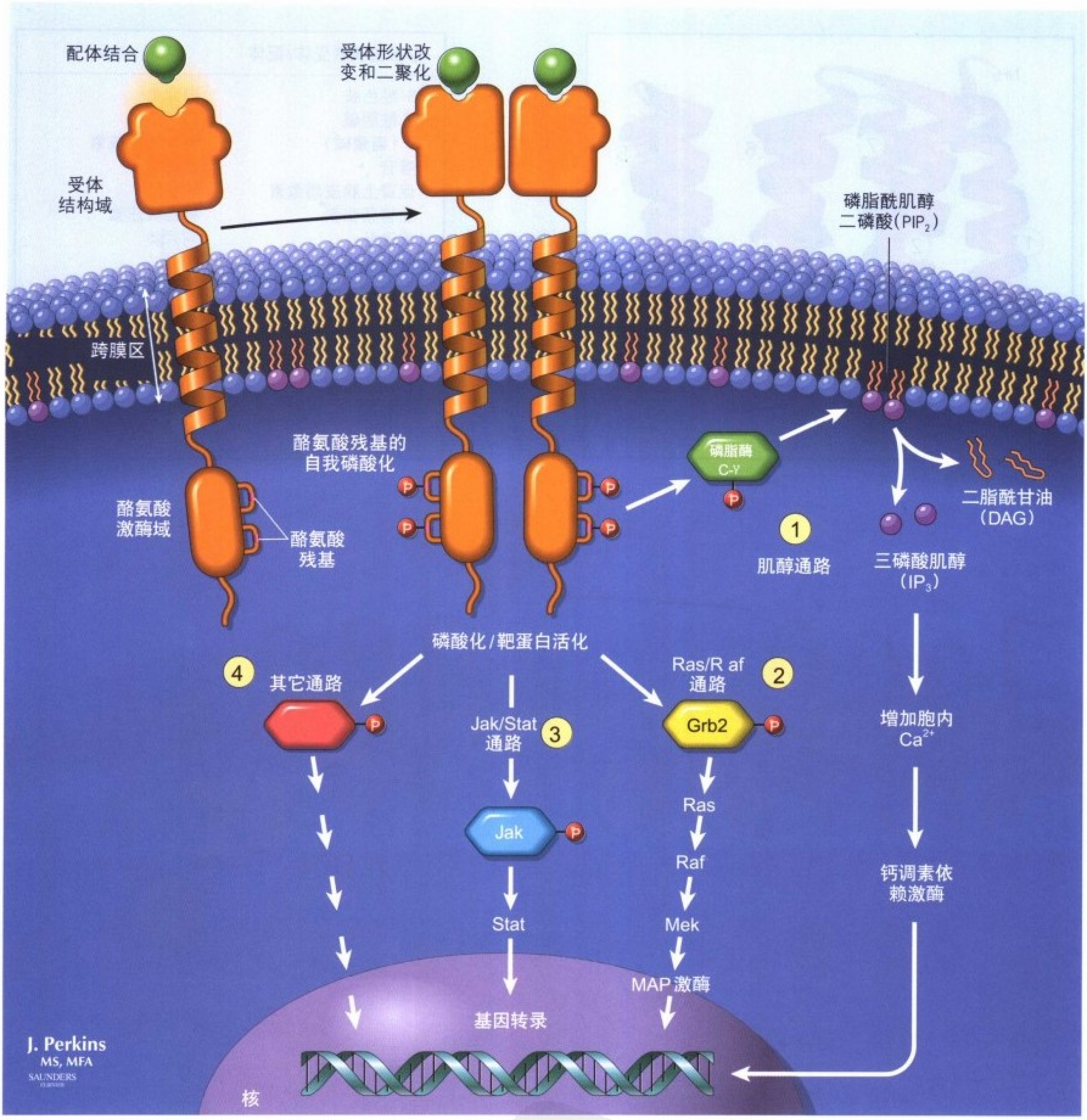


图1-16　受体酪氨酸激酶(TRK激酶)

有些药物结合的受体由细胞外的配体结合区、跨膜区和胞内区所组成，其中胞内区具有酪氨酸激酶(tyrosine kinase, trk)的活性。当受体被活化时，这些受体可以催化细胞内靶蛋白中酪氨酸残基磷酸化的反应，这些靶蛋白对细胞的生长、分化和对某些代谢刺激物的反应都是非常重要的。可结合到*trk*受体上的配体(和药物类似物)有胰岛素、神经生长因子、血小板来源的生长因子、细胞因子及其它生长因子。通常认为，激动剂可促使受体的构象发生变化，启动它可产生酪氨酸激酶的作用。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

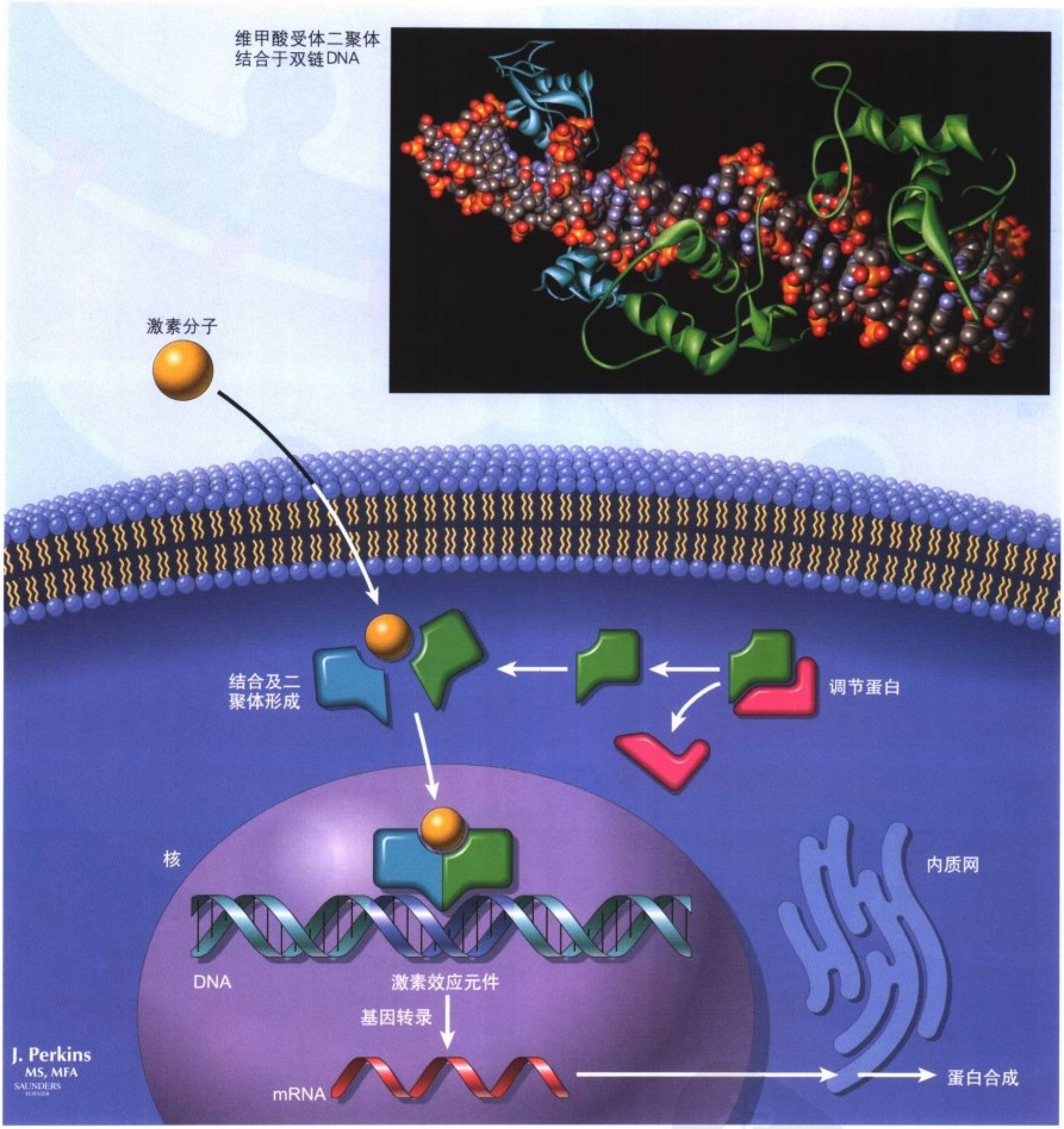


图1-17　核受体(nuclear receptors)

有些药物通过结合到位于细胞质或细胞核的受体来产生它们的效应。例如：固醇类激素、甲状腺类激素、皮质激素、维生素D和维甲酸类物质可通过细胞膜扩散到细胞质中与它们相应的受体结合。该复合物或活化的受体然后做为一个转录因子进入到细胞核中并结合到DNA的固醇反应元件上。DNA的结合域可识别某些特定的碱基序列并可启动或阻止某些特定基因的表达。通过此种机制对基因转录的调控可以产生一个长效的效应，其中有一类核受体的功能是在药物的诱导下，增加药物代谢酶的表达。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

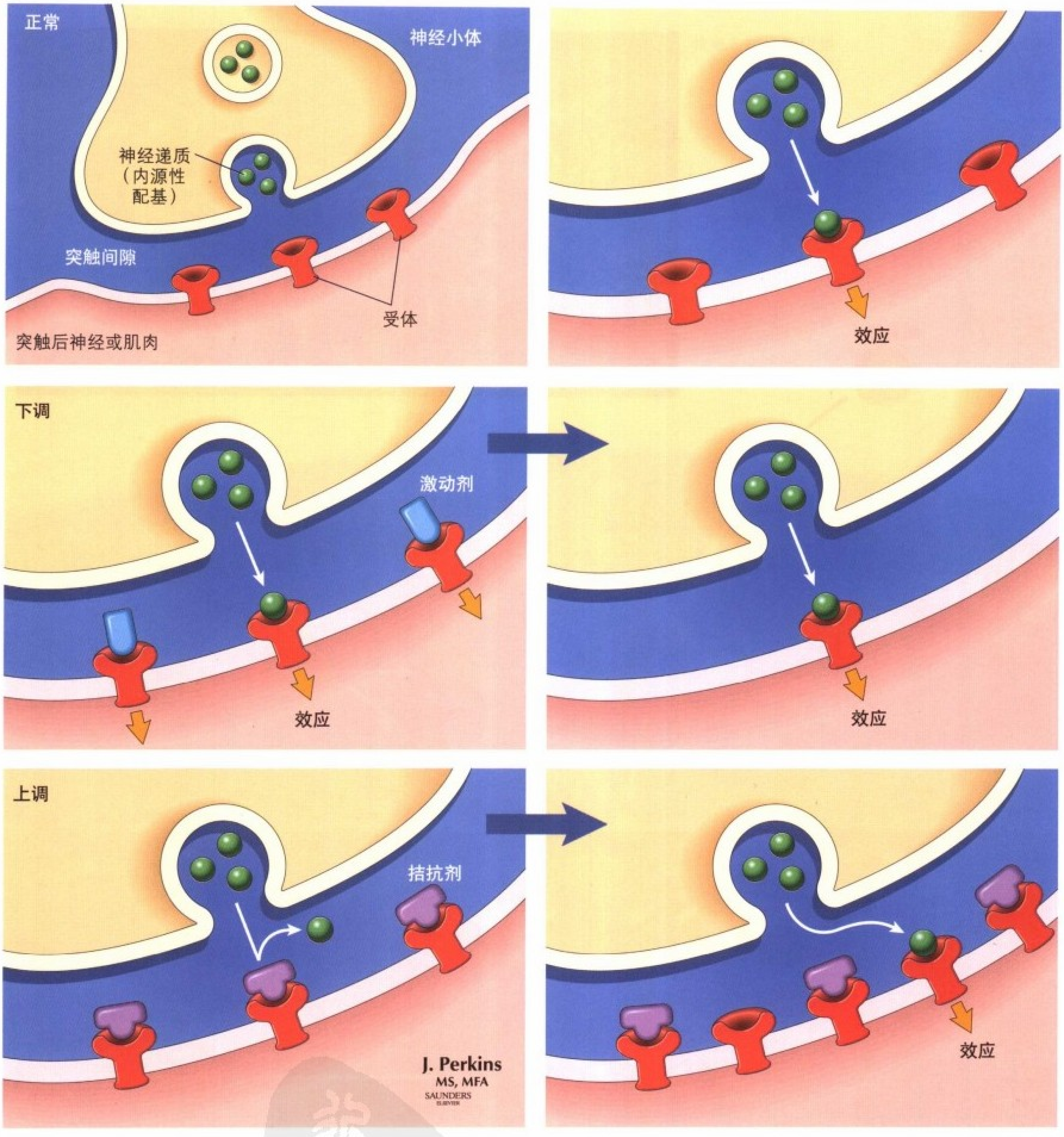


图1-18　受体的上调和下调

细胞所表达的受体的类型和数量是受体合成和降解同时进行过程中的一个动态的净结果，除了其它的因素外，受体与药物接触时间的长短对其数量也会有影响。激动剂的慢性刺激太多会减少受体的数量（下调），而拮抗剂的慢性抑制则通常会增加受体的数量（上调）。细胞会对药物诱导的效应产生相对抗的反应，这也许是细胞的一种防御性的机制。此外，后续给予药物的效应会大于（或小于）最先给药时的作用，而突然终止给药将会使细胞对内源性的配体变得过于敏感或过于迟钝。下调是一种使药物耐受性增加的机制，在这种情况下，要达到同样的效应必须要增加药物的剂量。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

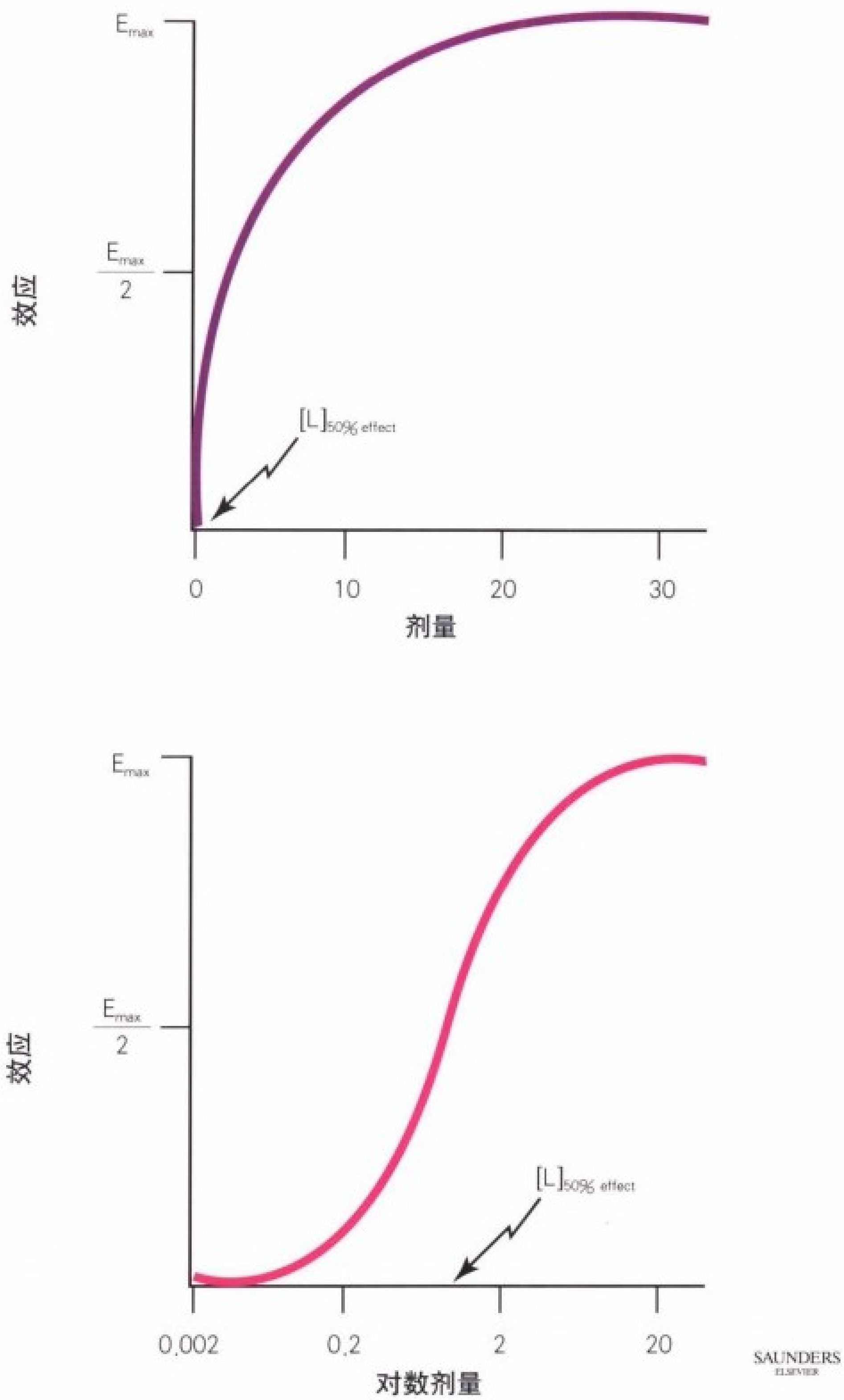


图1-19　量-效曲线

药物的浓度或剂量与其生物学效应的大小存在着直接的关系，二者关系的曲线图被称为量效曲线(dose-response curves, DRC)。DRC曲线可通过连续的(量的)或二元的(质的)效应测定结果与一个线性或对数表示的剂量来进行绘制(后者呈现一个类似于S型的DRC)。每种药物的多个效应通常用一个DRC来表示。当这种效应通过受体介导时，DRC的形状通常与配体(L)和受体(R)的可逆性作用相一致：$n\mathrm{L}+m\mathrm{R}\leftrightarrow \mathrm{L}^{n}\mathrm{R}^{m}$，在这里$m$和$n$通常等于1。配体[L](药物浓度)和效应$E$之间通常的关系是：

$$E=\frac{E_{max}\cdot[L]}{[L]+[L]_{50\%\ effect}}$$

PDG

我的博客 http://book-life.blog.163.com

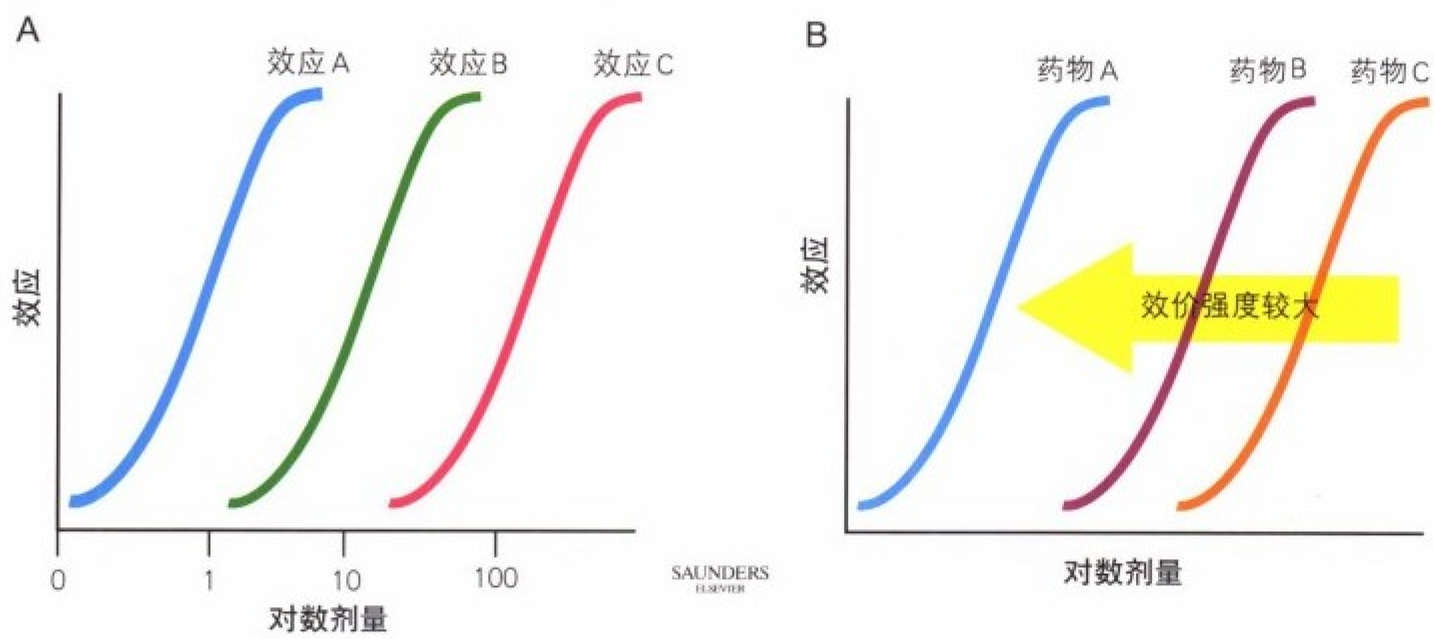


图1-20　效价强度

效价强度(potency)是药物能够产生一定水平的某种特定效应时所需要的药物的量。对于图A中所描述的药物的DRC，曲线A的效应是1mg/kg，其所对应的是其50%的效价强度水平。通常用最大作用效价强度的50%来表示的效应，称为ED_{50}值(半数有效量)，反映的是ADME和PD的性质。从药物的效应中可以看出药物作用的效果是否理想：图A中针对一种药物的三种作用效果的效价强度(potency)分别是1，10，100mg/kg，由此可以看出效价强度与药物DRC的沿横轴的相对位置有关。效价强度还被用于对具有相似效果药物的比较(图B)：达到50%作用效果时所需要的药物A的量是1mg/kg，而药物B要达到同样的效果需要10倍的量(10mg/kg)。因此，药物A比药物B更有效，二者都比药物C有效。当一个药物很昂贵或使用量很大时，其效能对临床来说是很重要的。ED_{50}/LD_{50}的比值(治疗指数)通常用于比较效价强度(ED_{50})和其致死量(LD_{50})。

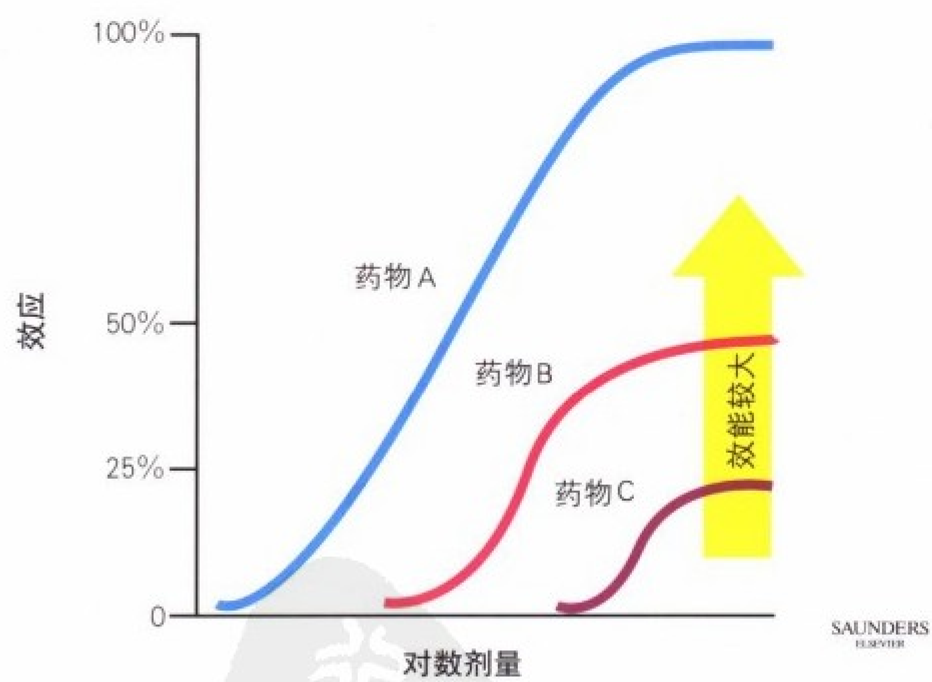


图1-21　效能(最大效应)

在分子水平上，效能(efficacy)是指一个药物产生一种效应(effect)的能力(激动剂具有正效能，而拮抗剂的为零)和每个药物分子所产生的效应的水平。对于机体来说，所代表的是一个药物的最大效应。由图中曲线A、B、C的DRCs所得出的它们的最大效应(maximum effect)分别是100%、50%和25%，效能的排列顺序是A>B>C。因此，效能与DRC沿纵轴上的相对位置有关。具有最大可能效应的药物被称为完全激动剂(full agonist)，低于最大作用效应的药物被称为部分激动剂(partial agonist)。有些激动剂在没有100%覆盖其所对应的受体时也可以表现出这种效应，没有被作用的受体称空余受体(spare receptor)。效能与药物分子的活动有关，而与其PK性质无关。药物的效能是由其效应来决定，与效价强度(potency)不同，效能在临床上显得更加重要，因为它显示了药物可达到的最大效应。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

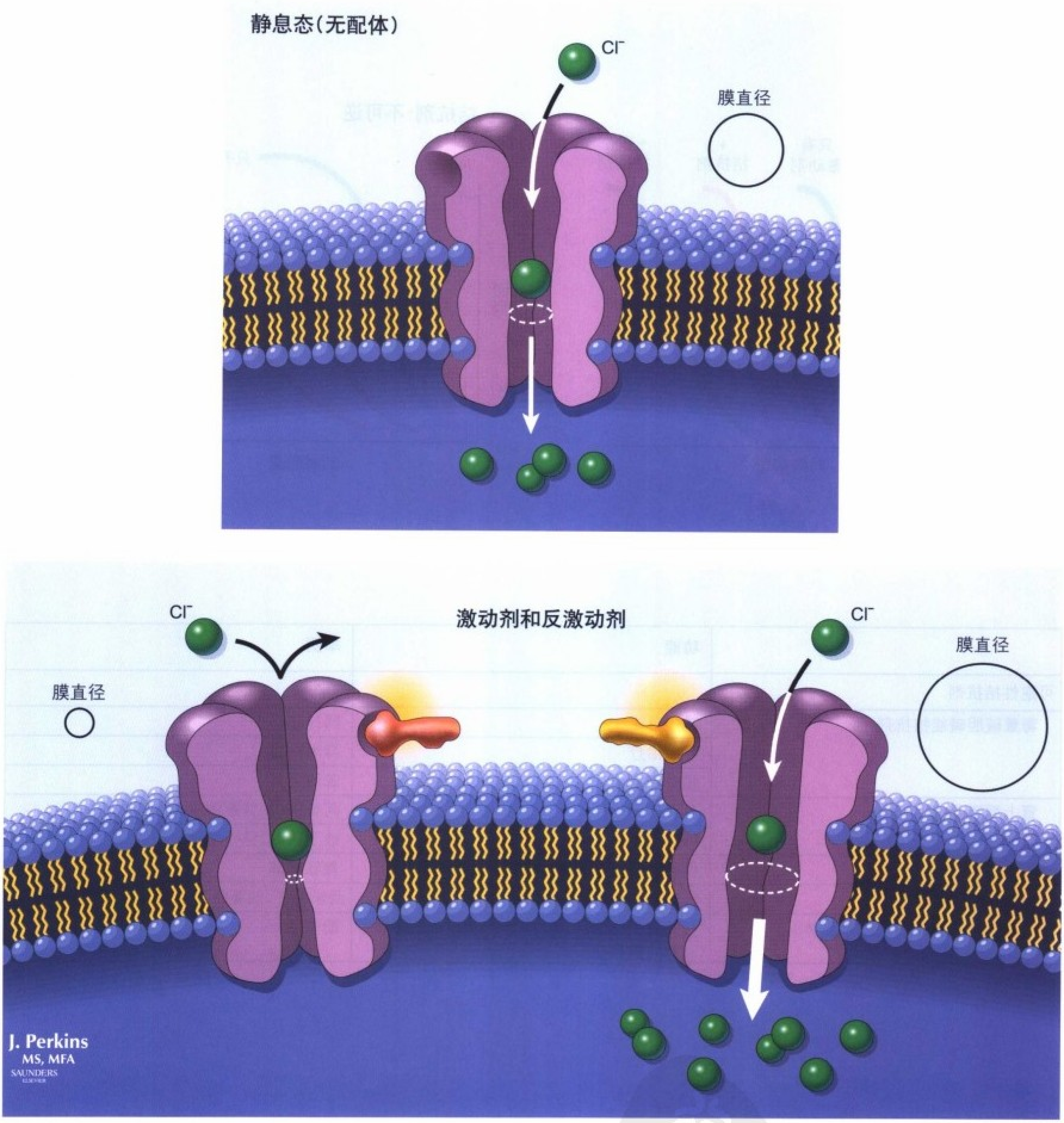
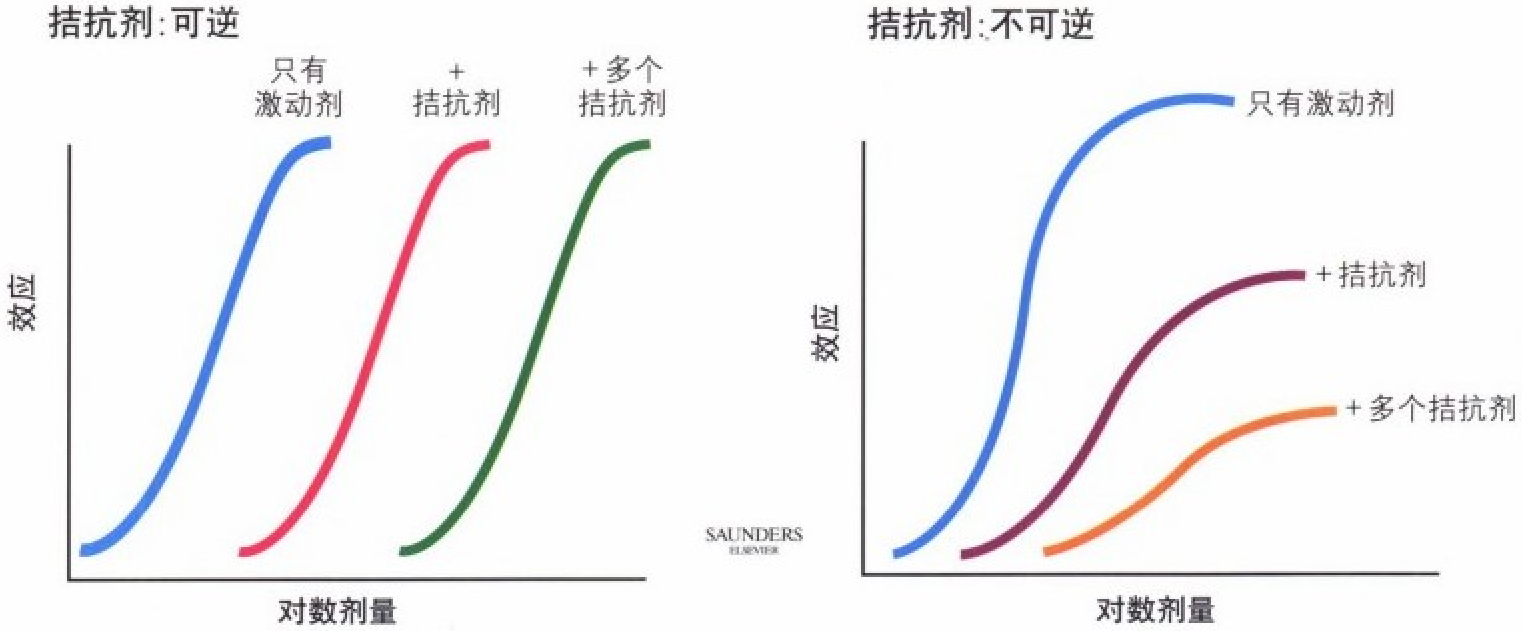


图1-22 反激动剂

药物作用的受体最早被认为属于二元开关，即或处于打开(活化)，或处于关闭(休眠)状态。激动剂可使受体打开，拮抗剂则阻止激动剂与受体的结合。现在，受体被认为是一个连续性的开关，除了上述两种状态外，还有一种处于开和关之间的静止状态(resting state)。对于这些受体来说，存在着两种激动剂：其中一类可促使受体从静息状态进入激活状态，而另一类的作用则正好相反。由于它们与受体都具有亲合性和内在活性，因此它们都是激动剂。例如由配体门控的离子通道受体有一个特定的静息状态的孔径，有些激动剂结合到受体后可以增加孔的直径(增加离子的流量)，有些激动剂可以减小孔的直径(减少离子的流量)。其中关于何种是激动剂、何种是拮抗剂的定义有时是很随意的，关键在于哪个先被发现。其中，一个经典的反激动剂可以减少 Cl^- 离子通过 $GABA_A$ 受体的流量，但又不是通过抑制的途径。通常情况下，同样的一种拮抗剂可对两种类型的激动剂产生阻断作用。

我的博客 http://book-life.blog.163.com



	功能	举例
可逆性拮抗剂		
毒蕈碱胆碱能拮抗剂	减少分泌	阿托品
	哮喘治疗	异丙托铵
	帕金森综合征的治疗	苯海索
肾上腺素受体	高血压的治疗	阿替洛尔,普萘洛尔
	哮喘治疗	沙丁胺醇,特布他林
多巴胺拮抗剂	精神分裂症的治疗	氟哌啶醇
组胺H_2受体拮抗剂	十二指肠和胃溃疡的治疗	西米替丁,法莫替丁,尼扎替丁,雷尼替丁
非可逆性拮抗剂(α肾上腺素受体)	控制由肾上腺肿瘤(嗜铬细胞瘤)过量分泌儿茶酚胺所引起的高血压	酚苄明

图1-23　可逆性和非可逆性拮抗剂

一种拮抗剂拮抗一种激动剂作用的能力,主要是根据其结合与激动剂共有的受体的能力来决定的。对于结合力弱的可逆性拮抗剂(如氢键),通过热振荡,有些拮抗剂的分子将从其所结合的受体上脱落下来,激动剂将会竞争性地占据相应的受体结合位点。在有可逆性拮抗剂存在的情况下,激动剂的DRC仍然可以达到最大的作用效果。如果拮抗剂分子非可逆性地结合到其相应的受体上(如化学共价键)或非可逆地对受体位点进行了改变,拮抗剂分子不从受体分子解离下来,则激动剂就不能竞争性地结合到受体位点上。药物-受体复合物少意味着药物的作用效果被减弱。在有非可逆性拮抗剂存在的情况下,激动剂的DRC会减小,激动剂在任何剂量下都无法得到最大的作用效果。

(李韶菁 译　杜冠华 校)

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

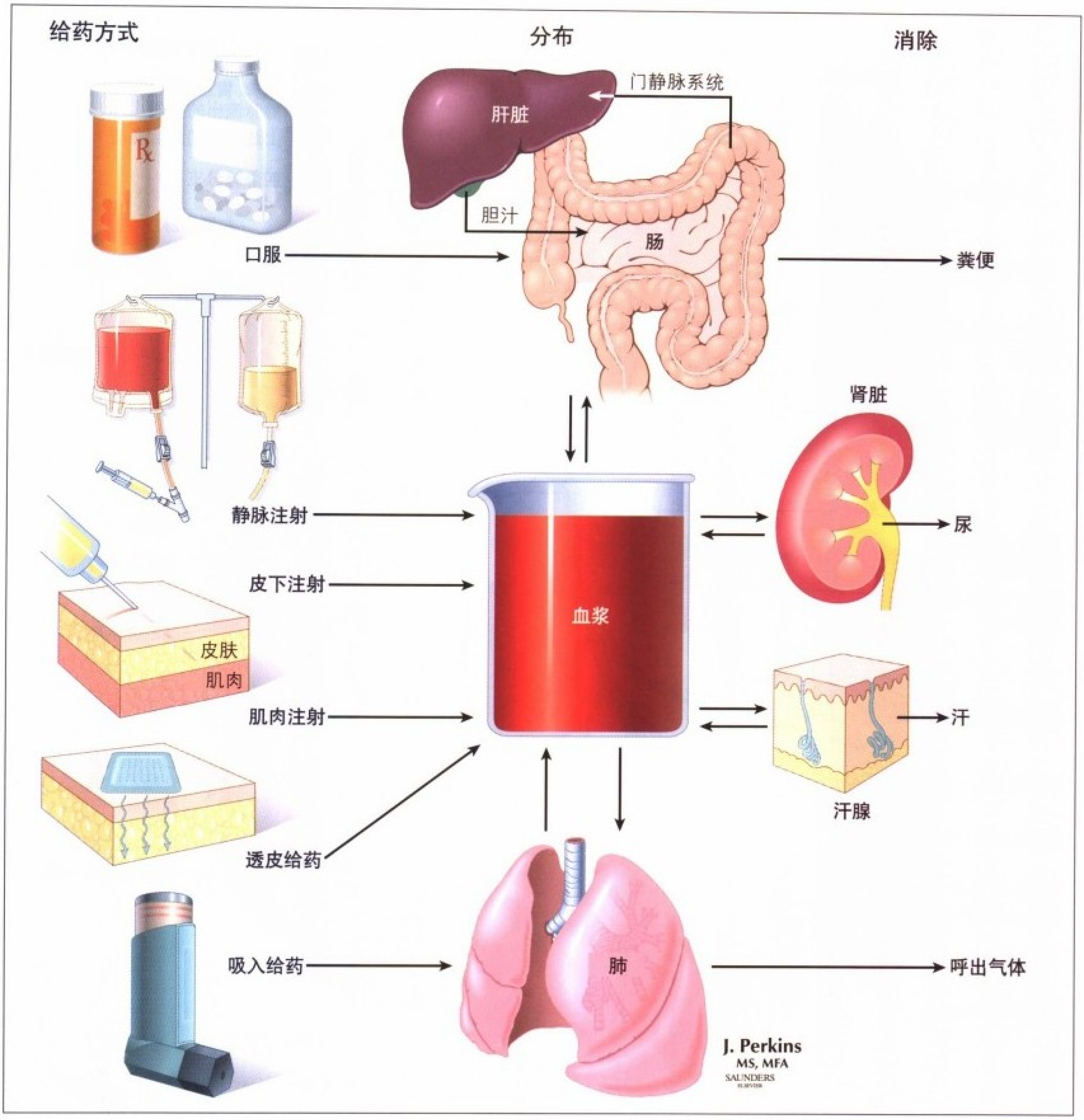


图1-24　给药方式

口服给药是最为方便、经济及安全的方式。大部分药物口服后可被胃肠道迅速吸收，但有些药物（如胰岛素）却会被酶灭活。静脉注射的药物可以迅速地进入体循环，而动脉注射的药物能以较高的浓度到达靶位。皮下注射或肌肉注射的药物通过扩散而进入血液，热敷或冷却注射部位或利用其他药物可以影响此扩散过程。吸入给药可以使药物迅速地产生效应，这是由于肺部具有巨大的表面积及充足的血液供应。透皮给药也正越来越受到欢迎。其他的给药方法包括皮肤（局部应用）、粘膜（全身性作用）、喷雾法（肺部）、神经内（神经）、眼内（眼睛）、耳部（耳朵）、腹膜内（腹部）和硬膜外给药（脊髓）。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

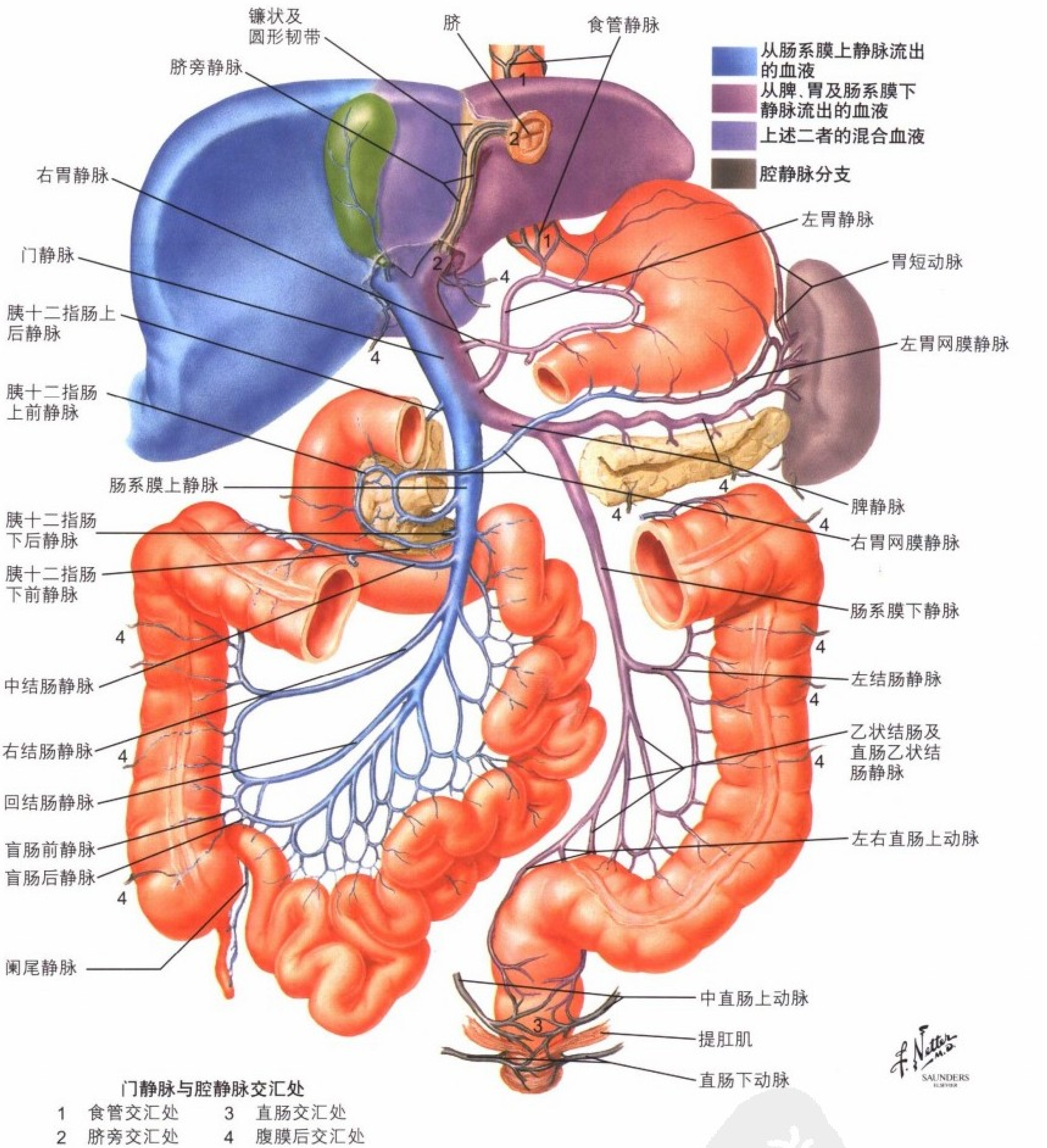


图1-25　首过效应

药物进入胃肠道(口服或直肠给药)后会有首过效应。胃肠道系统中的静脉血通过门静脉而进入肝脏,在肝脏内(有时是在肠壁内),药物分子可被生物转化(即代谢)而失活(在通常情况下)。因此,由于首过效应的影响,经胃肠道给药后进入体循环的活性药物量要比其他给药途径少。首过效应对于药物生物利用度(F)的影响可以表示为抽提率(extraction ration, ER):

$$F=f\times(1-ER)=f\times(1-Cl_{liver}/Q),$$

其中,f为吸收率,Cl_{liver}为肝清除率,Q是肝血流量(对于70kg人通常为大约90L/h)。如果二个相关药物具有相似的生物利用度和t_{max}(达到最高血药浓度的时间),则称二者具有生物等效性。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

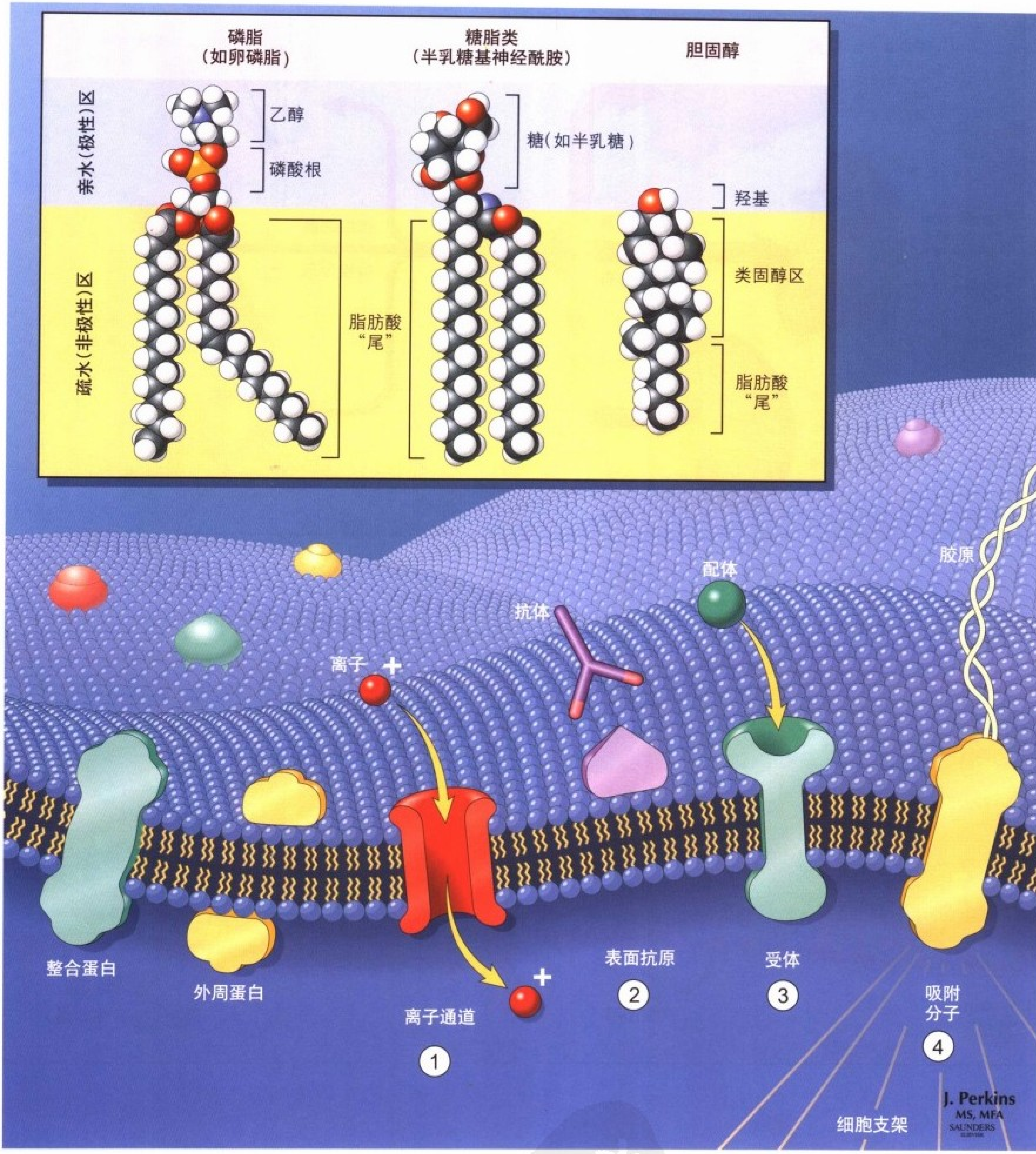


图1-26　跨膜转运

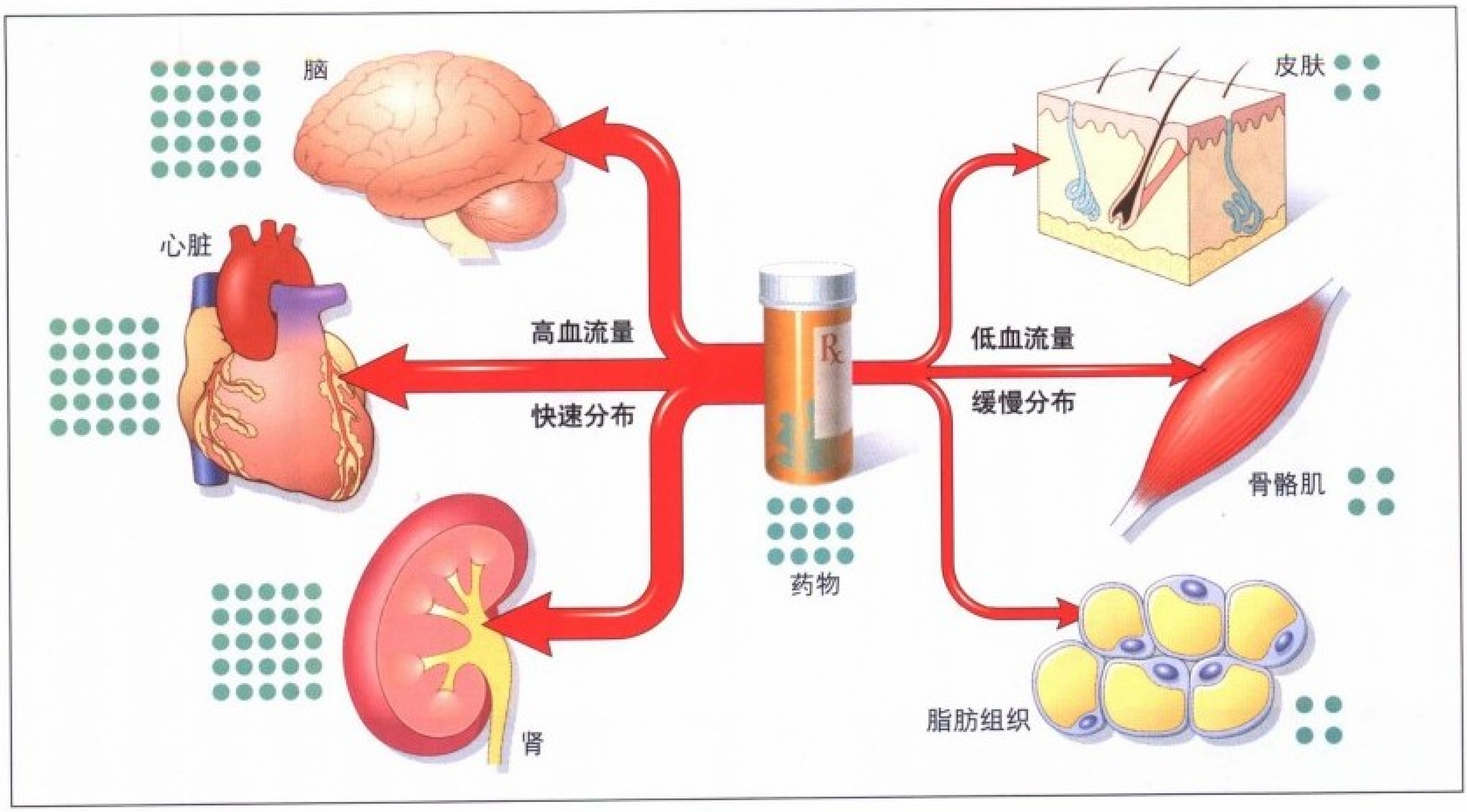
生物膜是由2个亲水部分(磷酸基团)及其之间的疏水内核(脂层)而组成的磷脂双分子层。小分子物质可以通过膜孔。药物可以通过被动扩散(通过脂通道或水通道)、主动转运(与载体结合)或胞饮作用而透过生物膜。大部分药物若要透过生物膜必须既有水溶性(亲水性或疏脂性)又有脂溶性(亲脂性或疏水性),这通常是通过弱酸($HA \leftrightarrow H^+ + A^-$)或弱碱($BH^+ \leftrightarrow B + H^+$)而实现的,其电离态(亲水态)与非电离态(亲脂态)处于平衡状态。药物的吸收量是药物的pKa及局部环境pH值的函数。决定质子化及非质子化药物跨膜分布的等式可以表示为:

酸: $pKa = pH + \log(HA/A^-)$

碱: $pKa = pH + \log(BH^+/B)$

胃内的pH值为1.0至1.5; 血浆的pH值约为7.4。

我的博客 http://book-life.blog.163.com



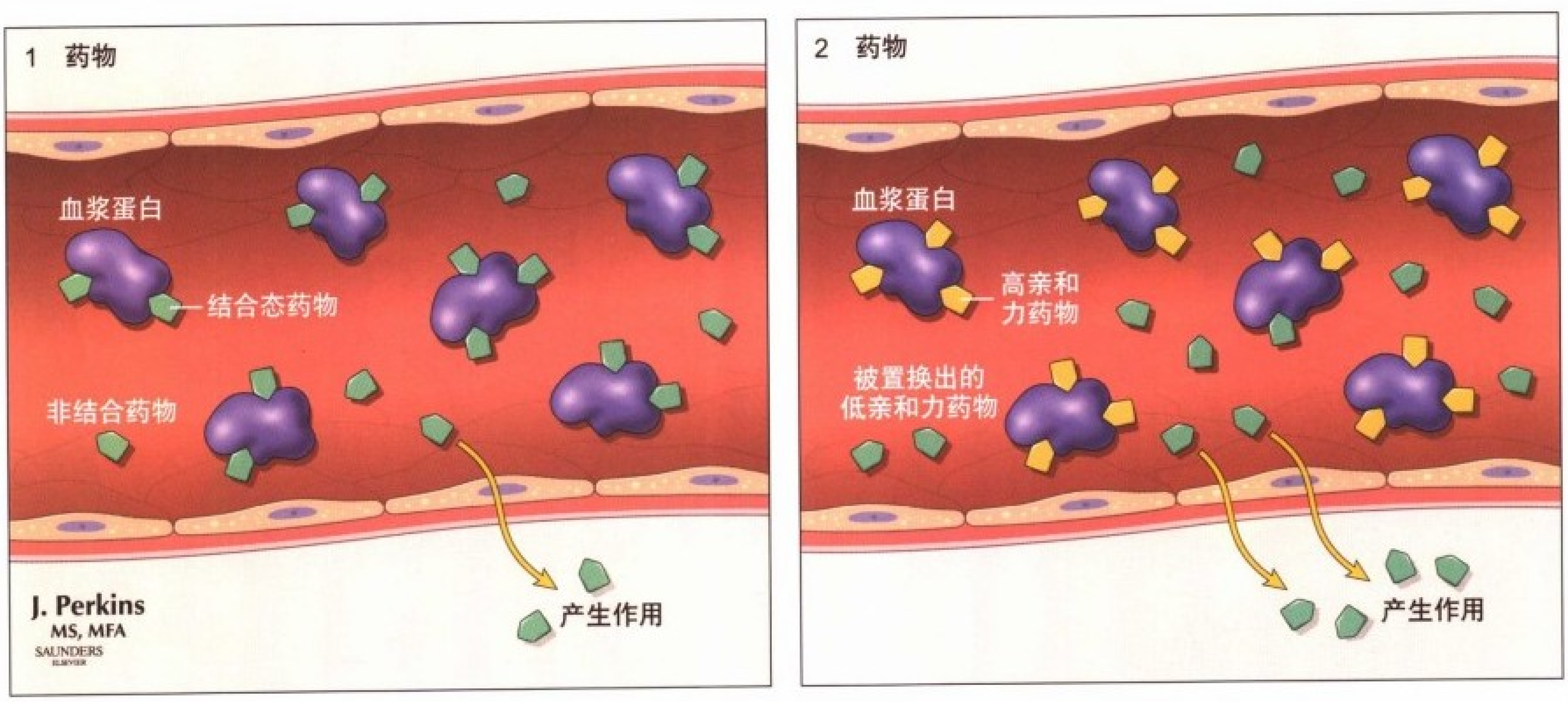
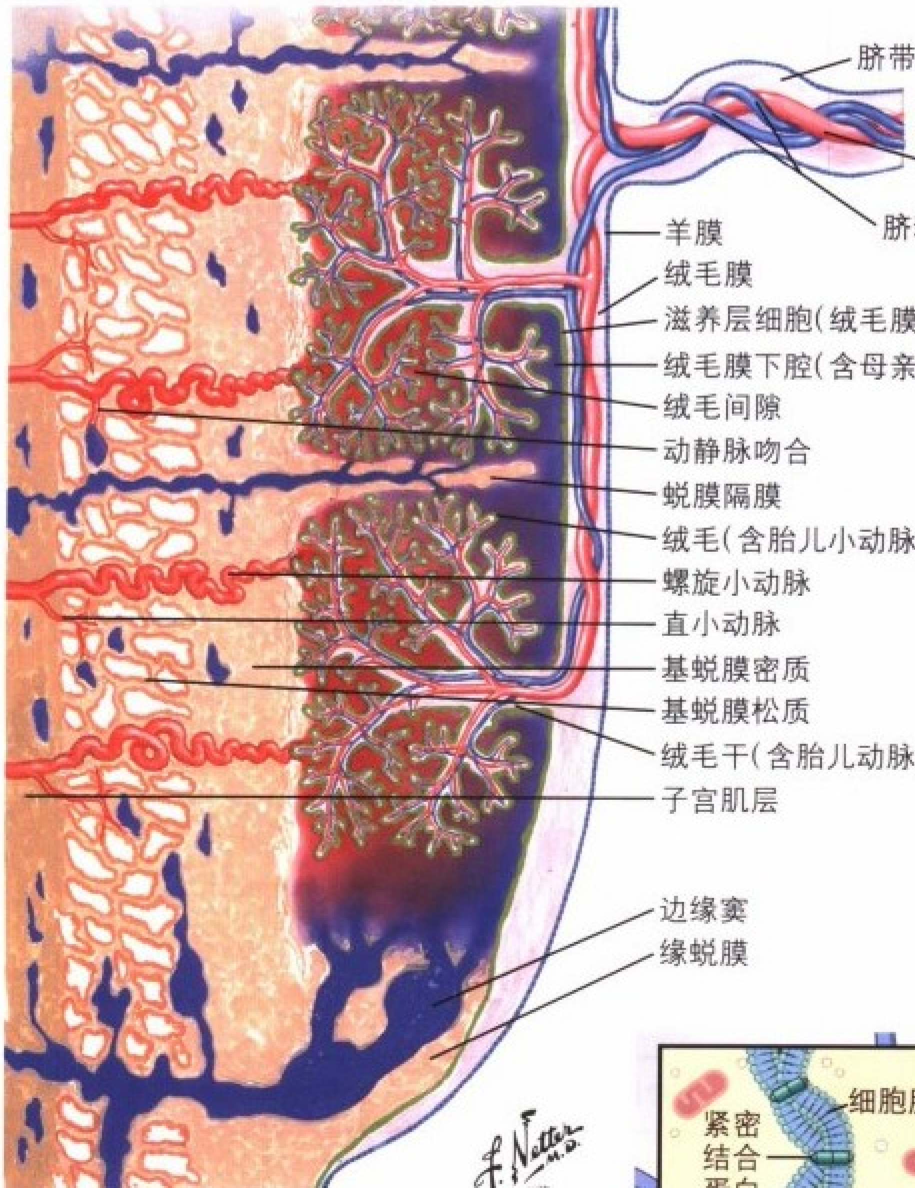


图1-27　分布

药物被吸收后进入体循环并广泛分布于体内；之后，药物从血液进入细胞，进入细胞的量依赖于局部血流量、毛细血管通透性及药物的相对脂溶性。血液中的药物包括与血浆蛋白（如白蛋白）可逆结合的药物及游离态药物，二者处于平衡状态，而游离态药物才具有生物活性。药物与这些蛋白的结合率取决于药物与蛋白的亲合力以及蛋白的结合容量。蛋白一般只具有几个结合位点，因此较高的剂量可使结合位点达到饱和从而使多余的药物处于游离态。如果2个或更多的药物对于相同的结合位点有亲合性，亲合力最高的药物将与蛋白结合从而会增加被置换药物的血浆浓度。这些药物相互作用会对其临床作用产生影响，因此需注意剂量选择。与血浆蛋白具有高亲合力（≥95%）的药物包括锂、咪达唑仑及华法林（99%）。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

胎盘血液循环



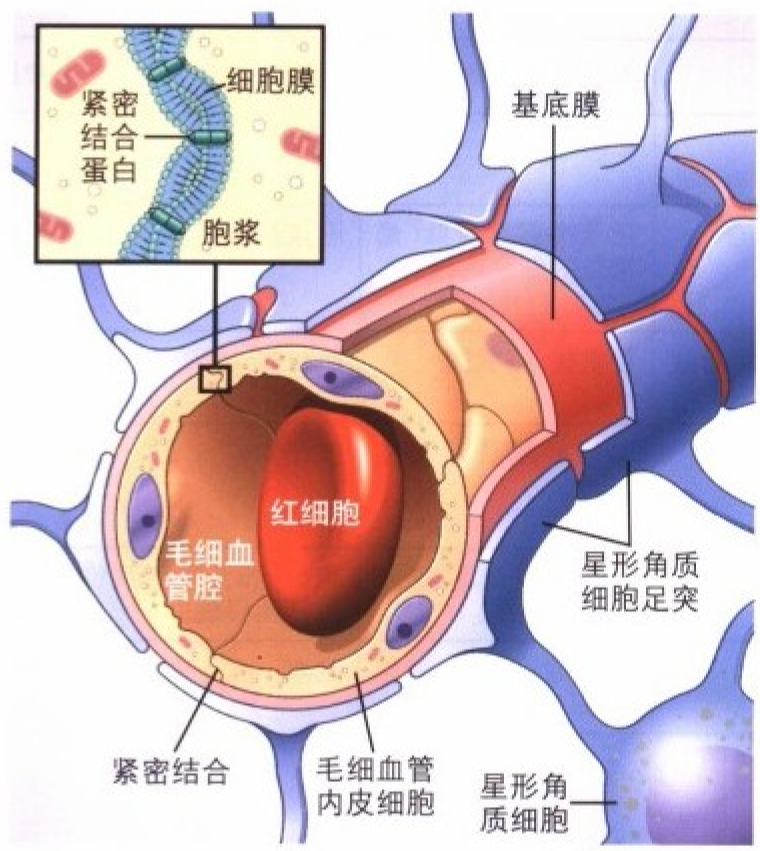
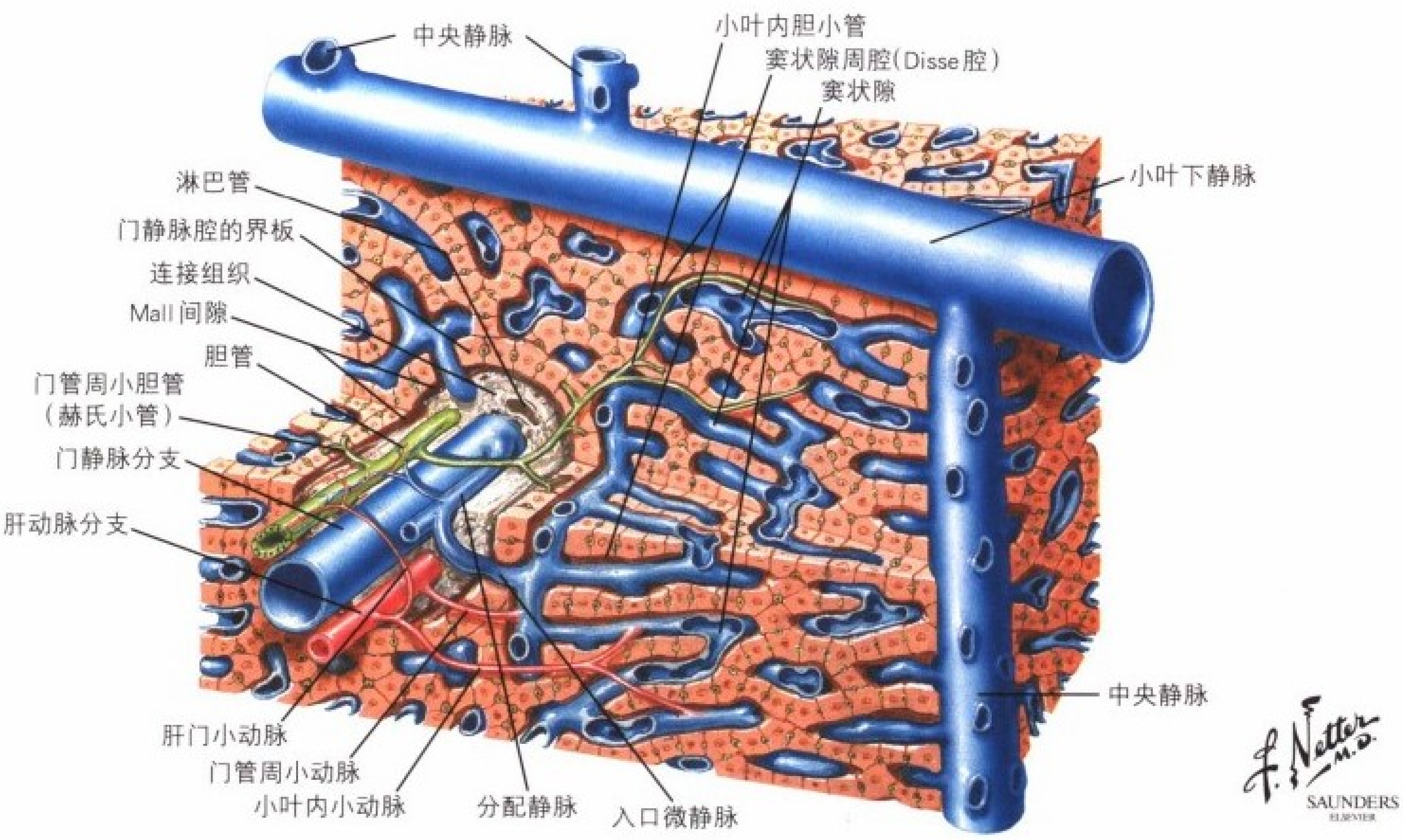


图1-28　屏障

部分毛细血管的内皮细胞由于具有各种解剖学的及生理学的特点而会限制药物从血液向组织的转运。例如,脑毛细胞血管内皮细胞之间的紧密结合融合而形成了一个连续的壁,从而使许多物质不能通过。这样,血脑屏障限制了大部分药物进入脑,这些药物在血液中pH值为7.4环境下一般处于电离状态。由于水溶性药物、极性药物以及药物的离子化形式无法通过细胞之间的紧密结合又难以通过细胞的脂膜,因此这些药物不能透过血脑屏障。脂溶性的药物比较容易通过细胞膜。肝脏由于具有巨大的窗孔结构,药物很容易进入肝间质(药物之后被代谢)。胎盘可以限制但不能阻止药物进入胎儿循环。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

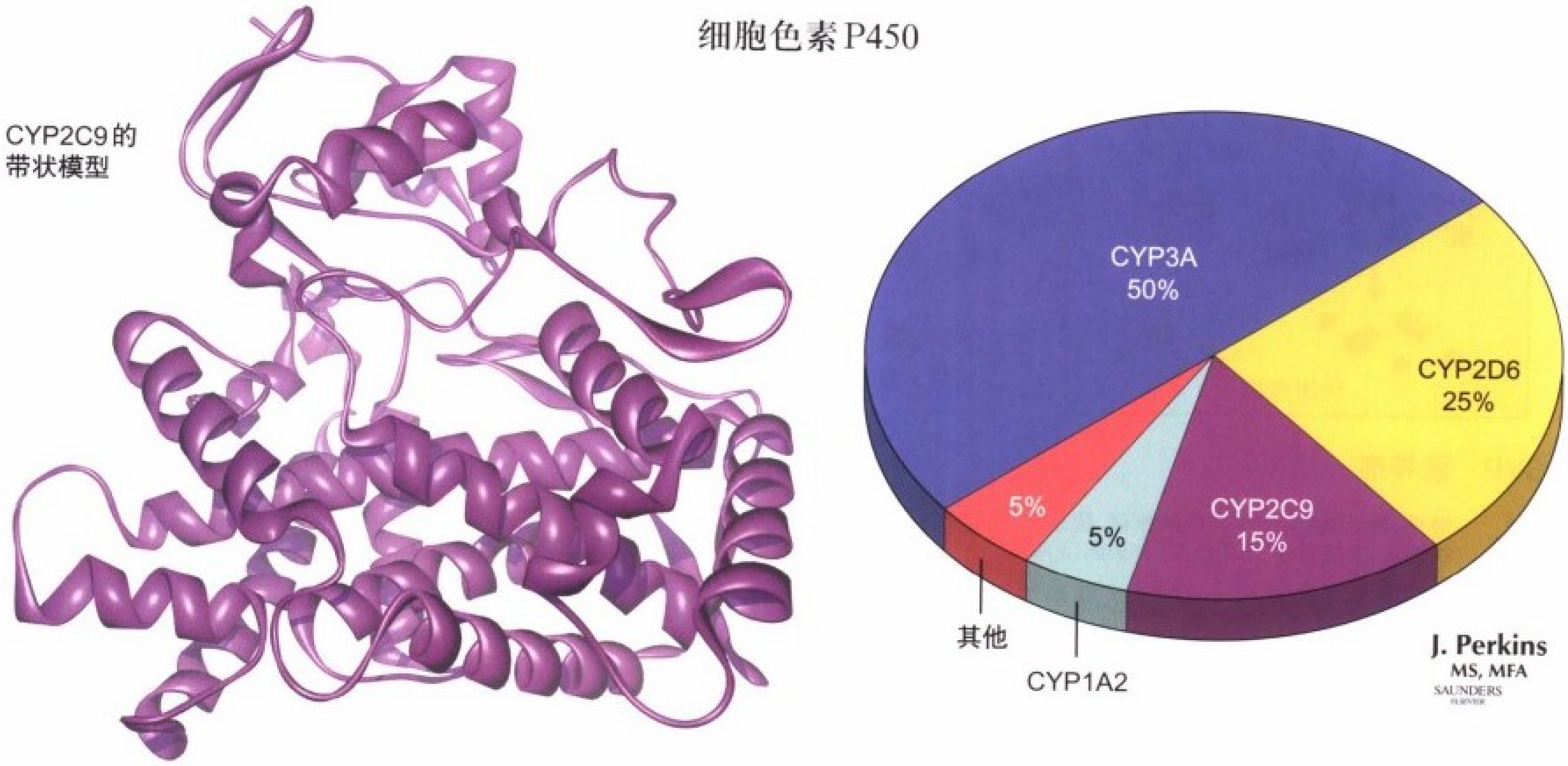


结合反应	内源性结合物	细胞内位置	常见底物	药物举例
乙酰化	乙酰辅酶A	胞浆	—OH，—COOH，—NH_2，—NR_2，—SH	氯硝西泮，氨苯砜，异烟肼，氨苯磺胺，丙戊酸盐
与谷胱甘肽结合	还原态谷胱甘肽(最常见的细胞内硫醇)	胞浆及微粒体	亲电子的苄麻黄碱，脂肪硝酸酯，环氧化物及奎宁	扑热息痛，依他尼酸
与甘氨酸等氨基酸结合	甘氨酸，谷氨酸	线粒体	—COOH	苯甲酸及水杨酸
与葡萄糖醛酸结合	二磷酸尿苷葡萄糖醛酸	微粒体	—OH，—NH_2，—SH	扑热息痛，可待因，安定，双硫仑，炔雌醇，芬太尼，加兰他敏，劳拉西泮，莫达非尼，吗啡，萘心安，帕罗西汀，磺胺类药
甲基化(N—，O—及S—)	S-腺苷甲硫氨酸所提供的甲基	胞浆(如儿茶酚氧位甲基转移酶)	—OH，—NH_2，—SH	氧烯洛尔(N—)，氯美噻唑及异丙肾上腺素(O—)，卡托普利(S—)
与硫酸结合	3′-磷酸腺苷-5′-磷酸硫酸(PAPS)	胞浆	—OH，—NH_2	扑热息痛，炔雌醇，甲基多巴，帕罗西汀，类固醇，氨苯蝶啶

图1-29　药物代谢(药物生物转化)

药物与一些内源性化合物相似，也经过许多相同的反应而被生物转化。药物被代谢后变成活性较低且离子化程度更高(水溶)的形式，也有可能转化成活性相同或更高的代谢产物。如果一个无活性的母体药物代谢后可转化为活性代谢产物，则母体药物称为前药。尽管药物可以在所有的组织，包括胃肠道中产生代谢，但由于肝脏在门静脉系统中的关键位置且其含有大量的代谢酶，因此肝脏是最重要的药物代谢器官。药物代谢反应主要分为2类：1相反应，主要包括氧化、还原及水解所产生的化学修饰；2相反应，在此相反应中主要是与内源性物质的共价结合(最常见的是葡萄糖结合或糖苷反应)。药物通常可进行多种1相及2相反应并产生多种可能具有不同药理作用的代谢产物。肝脏疾病会影响药物代谢，因此需要调整给药剂量。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

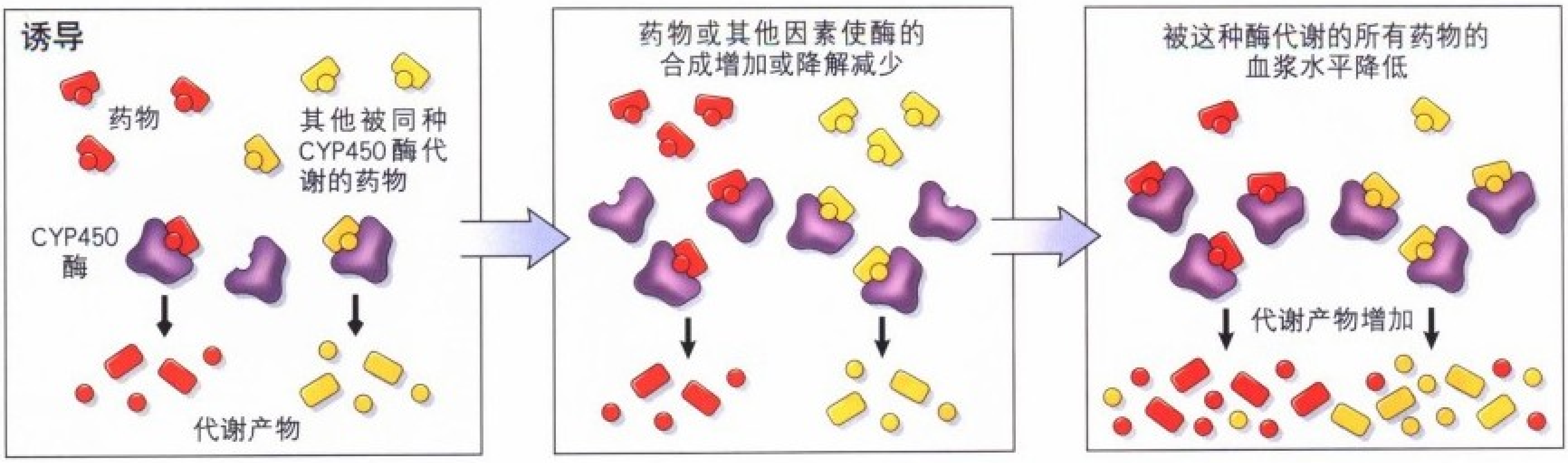


细胞色素	底物
1A2	扑热息痛，安替比林，咖啡因，氯米帕明，奥氮平，奥丹西隆，非那西丁，利鲁唑，罗平尼咯，他莫昔芬，茶碱，华法林
2A6	香豆素
2B6	青蒿素，安非他酮，环磷酰胺，*S*-甲苯比妥，*S*-美芬妥英，诺瓦檀香的*N*-脱甲基，普鲁泊福，丙炔苯丙胺，舍曲林
2C8	匹格列酮
2C9	卡维地洛，塞来昔布，氟伐他汀，格列美脲，海索比妥，布洛芬，洛沙坦，甲灭酸，美洛昔康，孟鲁司特，那格列奈，苯妥英，甲苯磺丁脲，三甲双酮，磺胺苯吡唑，华法林，替尼酸，扎鲁司特
2C19	西酞普兰，安定，右旋西酞普兰，埃斯奥美拉唑(奥美拉唑的*S*-异构体)，依贝沙坦，*S*-美芬妥英，萘普生，诺瓦檀香，奥美拉唑，潘托拉唑，氯胍，普萘洛尔
2D6	阿莫曲坦，丁呋洛尔，布拉洛尔，卡维地洛，氯米帕明，氯氮平，可待因，异喹胍，右美沙芬，多拉司琼，氟西汀，*S*-去甲氟西汀，福莫特罗，加兰他敏，胍生，氟哌啶醇，二氢可待因酮，4-甲氧基-安非他明，美托洛尔，美西律，奥氮平，氧可酮，帕罗西汀，苯乙双胍，酚噻嗪类，右丙氧芬，利培酮，丙炔苯丙胺，司巴丁，硫利达嗪，噻吗洛尔，托特罗定，曲马朵，三环类抗抑郁药，1C型抗心律失常药(恩卡尼，氟卡尼，普罗帕酮)，文拉法新
2E1	扑热息痛，氯唑沙宗，安氟醚，氟烷，乙醇(最弱的途径)
3A4	扑热息痛，阿芬他尼，阿莫曲坦，胺碘酮，阿司咪唑，氯地米松，布德松，*S*-布比卡因，卡马西平，西酞普兰，可卡因，考的松，环孢霉素，氨苯砜，地拉夫定，安定，双氢麦角胺，二氢吡啶，硫氮卓酮，右旋西酞普兰，炔雌醇，芬太尼，非那司提，氟替卡松，加兰他敏，孕二烯酮，伊马替尼，印地那韦，伊曲康唑，来曲唑，利多卡因，氯雷他定，洛沙坦，洛伐他丁，大环内酯类，美沙酮，咪康唑，咪达唑仑，米非司酮(RU-486)，孟鲁司特，奥昔布宁，紫杉醇，吡美莫司，匹莫齐特，匹格列酮，孕酮，奎尼丁，雷贝拉唑，雷帕霉素，瑞格列奈，利托那韦，沙奎那韦，螺内酯，磺胺恶唑，舒芬太尼，他克莫司，他莫昔芬，特非那定，睾酮，四氢大麻酚，硫贝特，三唑仑，醋竹桃霉素，维拉帕米，长春花生物碱，齐拉西酮，唑尼沙胺
27	多西骨化醇(激活的)
很少或不被CYP450代谢的	阿巴卡韦，阿昔洛韦，阿仑膦酸钠，阿米洛利，贝那普利，卡麦角林，地高辛，双异丙酰氧基甲酯，利奈唑胺，赖诺普利，奥美沙坦，奥沙利铂，二甲双胍，莫西沙星，雷洛昔芬，利巴韦林，二膦酸盐，替米沙坦，特洛福韦，替鲁磷酸，伐昔洛韦，缬沙坦，唑来膦酸

图1-30 细胞色素P450酶类(CYP450)

催化1相药物代谢反应的主要酶系统为CYP450混合功能氧化酶(单氧化酶)系统，CYP450位于肝脏、胃肠道、肺、肾脏及其他组织内质网的脂性膜内。这些酶催化氧化-还原反应时需CYP450、CYP450还原酶、NADPH(还原性物质)及O_2。CYP450催化反应的底物特异性不高，其所代谢的许多药物的唯一共同特点是它们都具有脂溶性。药物可被CYP3A、CYP2D6、CYP2C9及CYP1A2等酶代谢。对于被某些具有多态性的酶所代谢的药物，在给药时需要注意剂量的调整。如果2个药物被相同的CYP450酶所代谢，它们彼此可能会影响正常的代谢途径或代谢率，药物的相互作用可能会增加或降低药物的血药浓度。氟西汀(选择性的5-羟色胺重摄取抑制剂)与圣约翰草之间的代谢性相互作用是一个例子。

我的博客 http://book-life.blog.163.com



CYP	诱导剂	抑制剂
1A2	吸烟，炭烧食物，十字花科的蔬菜，胰岛素，莫达非尼，萘夫西林，奥美拉唑，苯巴比妥，扑米酮，利福平	胺碘酮，阿纳托唑，西咪替丁，环丙沙星，硫氮䓬酮，依诺沙星，红霉素，氟喹诺酮类，氟伏沙明，葡萄柚(汁)，美西律，诺氟沙星，他克林，噻氯匹定
2A6	地塞米松，苯巴比妥	甲氧沙林，利托那韦，苯环丙胺
2B6	环磷酰胺，地塞米松，苯巴比妥，苯妥英，扑米酮，利福平	依非韦伦，那非那韦，邻甲苯海拉明，利托那韦，噻替哌，噻氯匹定
2C8/9	地塞米松，扑米酮，利福平，司可巴比妥	阿纳托唑，胺碘酮，西咪替丁，二氯芬酸，双硫仑，氟康唑，氟伏沙明，氟比洛尔，氟伐他汀，异烟肼，酮洛芬，洛伐他丁，甲硝唑，奥美拉唑，帕罗西汀，保泰松，利托那韦，舍曲林，苯磺唑酮，磺胺类，磺胺恶唑，甲氧苄啶，曲格列酮，扎鲁司特
2C19	巴比妥酸盐，利福平	西咪替丁，酮康唑，莫达非尼，奥美拉唑，奥卡西平，噻氯匹定
2D6	地塞米松，奎尼丁，利福平	胺碘酮，安非他酮，塞来昔布，氯丙嗪，氯苯那敏，西咪替丁，氯米帕明，可卡因，阿霉素，氟西汀，氟奋乃静，氟伏沙明，氟哌啶醇，洛莫司汀，甲氧氯普胺，美沙酮，去甲氟西汀，帕罗西汀，奋乃静，普罗帕酮，奎尼丁，雷尼替丁，利托那韦，舍吲哚，舍曲林，特比萘芬，硫利达嗪，文拉法新，长春碱，长春瑞宾
2E1	丙酮，乙醇，异烟肼	双硫仑，利托那韦
3A4	巴比妥酸盐，卡马西平，地塞米松，依非韦伦，大环内酯类，糖皮质素，莫达非尼，奈韦拉平，奥卡西平，苯巴比妥，保泰松，匹格列酮，苯妥英，扑米酮，利福布丁，利福平，圣约翰草，苯磺唑酮，曲格列酮	胺碘酮，阿纳托唑，氯霉素，西咪替丁，环丙沙星，克拉霉素，克霉唑，达那唑，地拉夫定，硫氮䓬酮，红霉素，氟康唑，氟西汀，氟伏沙明，葡萄柚汁，印地那韦，伊曲康唑，酮康唑，甲硝唑，咪拉地尔，咪康唑，奈法唑酮，那非那韦，奈韦拉平，诺氟沙星，去甲氟西汀，奥美拉唑，帕罗西汀，右丙氧芬，奎尼丁，雷尼替丁，利托那韦，沙奎那韦，舍吲哚，曲格列酮，醋竹桃霉素，维拉帕米，扎鲁司特，齐留通

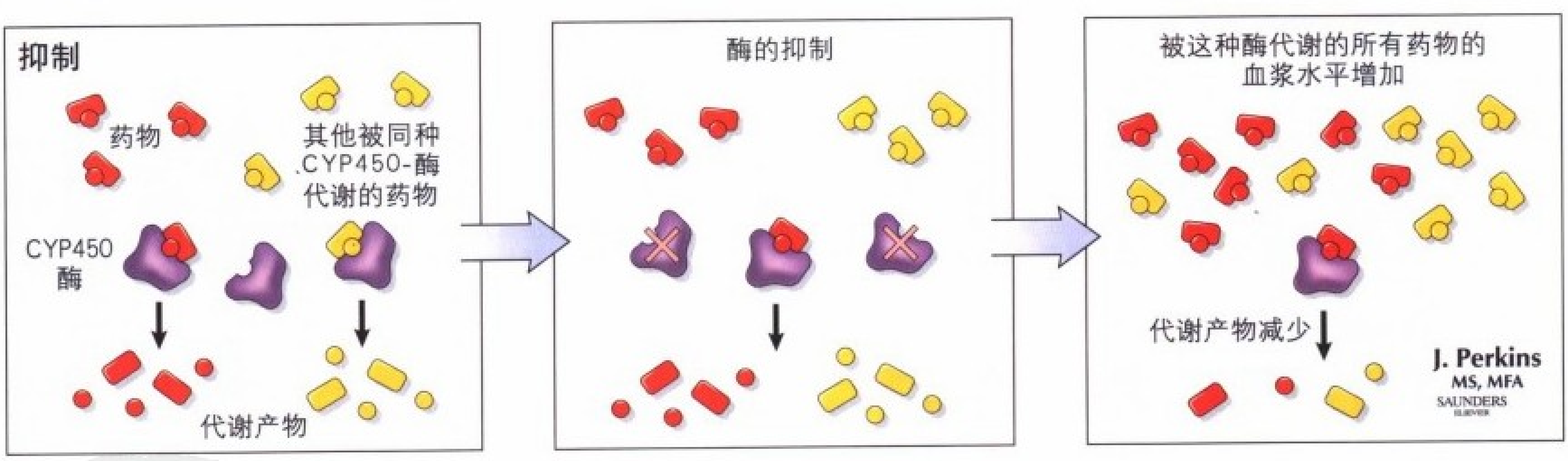


图1-31　代谢酶的诱导和抑制

许多因素，包括药物，都可以增加或降低代谢酶的活性。长期应用药物经常会通过增加肝微粒体代谢酶的合成或减少其降解而显著地诱导CYP450的活性。对某种酶的诱导会导致药物自身及被同种酶代谢的其他药物的代谢加快，结果会造成这些药物的血浆浓度及生物效应降低(前药除外，在此情况下其生物活性升高)。巴比妥类药物是CYP450酶的强诱导剂。还有一些物质会抑制CYP450酶的活性。在这种情况下，被同种酶代谢的其他药物的代谢降低，从而导致这些药物血浆浓度增加。血浆药物浓度水平的增加在临床上既会使药物的生物效应增强(前药除外)，也可能会使其毒性增加。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

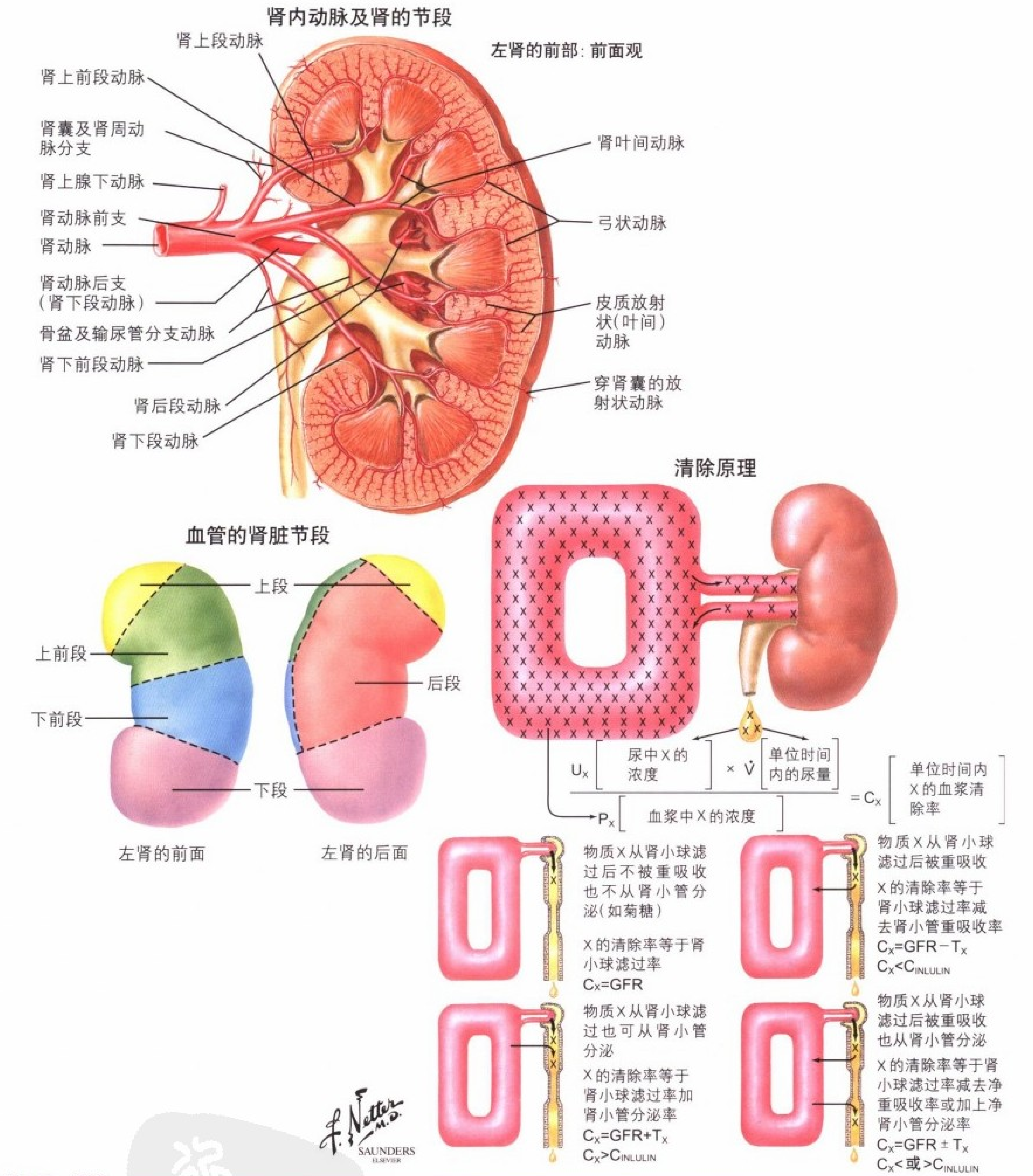


图1-32　消除

药物消除的主要途径是通过肾脏，肾脏接受心输出量的1/5至1/4的血液。其他的途径包括粪便和肺（尤其是对于麻醉性气体）。大多数药物的消除速率都遵守一级动力学过程（指数曲线下降）。血浆药物浓度降低一半所需时间称为药物的半衰期（$t_{1/2}$）。但乙醇除外，在毒性剂量以下乙醇的消除遵守零级动力学过程（线性）。药物从体内的消除率是所有途径消除率的总和，例如，药物在肝脏的消除率用单位时间（通常1分钟）内从体内清除的药物的血液容积数表示。因此检测尿中的药物量后，药物X在肾脏的清除率（CL_X）可以用尿中（U_X）及血浆中（P_X）的药物浓度以及尿的体积（V）来计算：$CL_X = (U_X \times V)/P_X$。在肾脏疾病情况下，药物的消除速率会发生改变，因此需调整药物剂量。

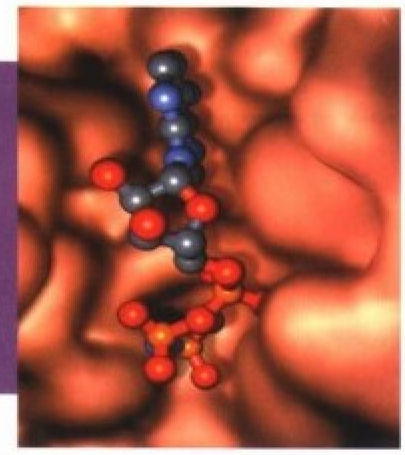
（张斌 译　杜冠华 校）

我的博客 http://book-life.blog.163.com

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

第二章

影响自主神经系统和运动神经系统的药物



概述

神经系统就像是体内的通讯系统，信息是以电信号的形式沿神经元轴突传入（经传入神经）或传出（经传出神经）中枢神经系统 (central nervous system,CNS)。在神经元之间或神经元与靶细胞之间形成突触 (synapses)，在突触间传递的是化学信号而非电信号（个别例外）。内源性的传递信号的化学物质被称为神经递质。突触后细胞必须能够可靠地接受来自突触前细胞的信息，才能保证信号传递的准确性。这种忠实性由突触后细胞膜的神经递质特异受体所保证。

由于兴奋时可兴奋组织的动作电位或膜电位的变化，是一个依赖化学介质的过程（通过膜的离子流），突触传递的信息主要是化学物质，所以外源的化学物质或药物可以改变神经系统介导的生理过程。神经末梢的主要神经递质是乙酰胆碱（acetylcholine, ACh) 和去甲肾上腺素（norepinephrine），那么可以设计药物，模拟或抑制它们的作用。神经系统的整合及神经递质受体的特殊分布使靶向药物成为可能。在大多数情况下，在神经系统的解剖学和生理学基础上，药物的作用及副作用是可预测的。为了便于了解药效，将外周神经系统 (the peripheral nervous system, PNS) 分为两部分：运动神经系统 (the somatic nervous system, SNS) 和自主神经系统 (the autonomic nervous system, ANS)。

运动神经系统的神经支配骨骼肌的运动，因此作用于这一系统的药物就会影响骨骼肌的功能，例如肌张力（外科手术前用的肌松药）。由于所有的骨骼肌神经肌肉接头都是以乙酰胆碱作为神经递质，因此，乙酰胆碱及其受体可以作为改变骨骼肌功能的药物靶点。位于骨骼肌神经肌肉接头的胆碱能受体的结构（三维结构）与其他位置的完全不同，这有助于设计的药物仅与这一类型的胆碱能（烟碱）受体结合。

自主神经系统可以进一步分为交感神经和副交感神经两类，它们支配体内的器官。拟去甲肾上腺素的药物或增强去甲肾上腺素的活性的药物能增强交感神经的活性。拟乙酰胆碱药物或增强乙酰胆碱的活性时，副交感神经的活性增强。这两个系统的活性互补。因此，一个系统的拮抗剂将会增强另一个系统的活性。运动神经系统和自主神经系统共同提供了理解药物效应机制的基础。

阐明神经递质的其他作用及鉴定其他的受体亚型将有助于我们发现更有选择性的药物。这些药物可以通过多种途径被发现，例如高通量药物筛选或者分子模型技术，甚至偶然发现。这些被发现的药物必须在治疗上有更高的靶点选择性及更少的副作用。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

神经系统的部分细胞类型

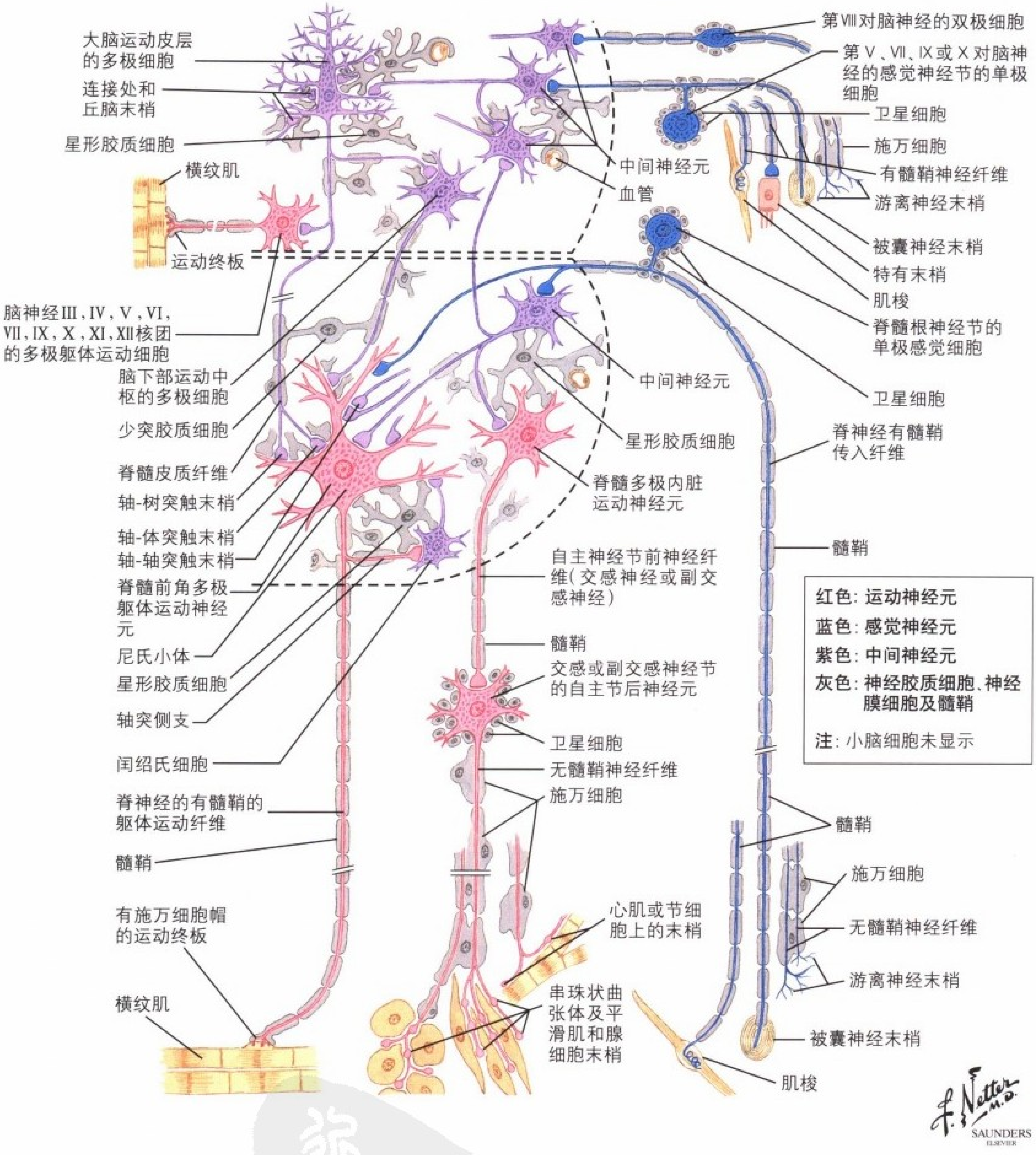


图 2-1 神经系统的组成

许多药物的作用可以理解为神经系统对生理过程的调节。中枢神经系统和外周神经系统通过传入神经(afferent neurons)和传出神经(efferent neurons)进行信息交流。由于这种解剖结构，药物可以影响感觉传入(例如，用于疼痛的局部麻醉剂)，骨骼肌活动(例如，外科手术时用的肌肉松弛剂)或自主神经的传出活动(例如，作用于血管或心脏的药物以减轻高血压)。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

药物	对细胞膜的作用	膜电位及动作电位的变化	临床效应
河豚毒素 石房蛤毒素(水生贝壳类动物毒素)	阻断电压敏感的 Na^+ 通道	抑制动作电位	神经阻断、麻痹、死亡
四乙铵	阻断 K^+ 通道的通透性	降低静息电位(部分去极化);延长了动作电位	?
增加外部钾离子浓度	K^+ 平衡电位负值较小	降低静息电位(部分去极化),从而使动作电位下降,增加了动作电位的阈值	神经阻断、在许多系统引起各种临床现象
金属抑制剂(氰化物) 强心剂(毒毛旋花苷)	阻止主动转运,使 Na^+ 在轴浆中聚集,K^+ 外渗		
外部钙浓度低	膜不稳定 A. 离子通透性增加 B. 去极化使 Na^+ 通透性增加	A. 静息电位在去极化方向(部分去极化)变化 B. 阈值水平在超极性方向变化 A. 与 B. 可以引起反复发放	兴奋性过度,手足抽搐
局部麻醉药(普鲁卡因)	膜稳定 A. 去极化产生离子通透性 B. 去极化使 Na^+ 通透性减少	A. 静息电位稳定 B. 在接近冲动,不再引起动作电位前,阈值在去极化方向变化	神经阻断

SAUNDERS ELSEVIER

图 2-2　药物在神经兴奋方面的作用

神经元动作电位的有效传输依赖轴突膜两侧的阳离子(Na^+、K^+)及阴离子(Cl^-)的不均衡分布。根据奈斯特方程(Nernst equation),膜选择性的通透离子,形成离子的不均衡分布,形成静息跨膜电位(resting transmembrane potential)差。改变离子流的药物影响静息跨膜电位差。跨膜电位差越大,神经元离其放电阈值越远、放电(引起动作电位)的可能性就越小。跨膜电位差越小,神经元就更易接近阈值和引起神经冲动的发放。

PDG

我的博客 http://book-life.blog.163.com

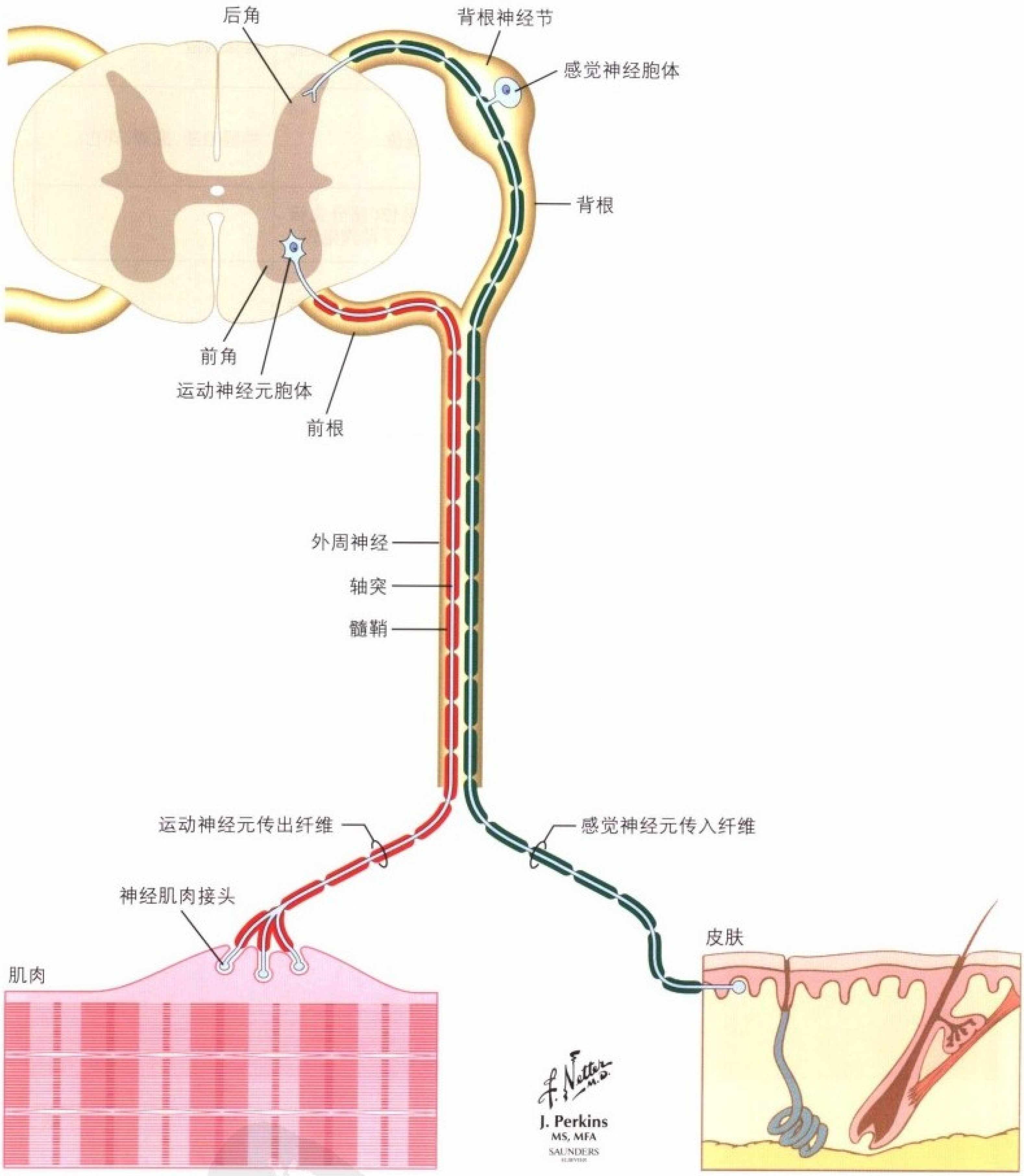


图 2-3 中枢神经系统与外周神经系统的界面及躯体组织断面

脊神经成对沿脊髓的尾(caudal)、胸(thoracic)、腰(lumbar)、骶骨(sacral)部分穿入和穿出，分布于全身。传入神经元将正常状态(如，本体感受)或病理状态(如，热、机械损伤)的感觉信息传递到脊髓和大脑。传出神经元将运动信号从脊髓和大脑传递到外周运动神经系统(横纹肌或骨骼肌：效应器)及自主神经系统(平滑肌、心肌、腺体)。药物可以选择性调节传入或传出途径的活性：那些能兴奋伤害性疼痛传入神经元的药物可以产生疼痛；那些抑制伤害性疼痛传入的药物就是止痛剂(analgesic)。那些兴奋传出神经或神经肌肉接头的药物可以产生痉挛(tetanus)；那些抑制神经肌肉接头的药物可以引起麻痹(paralysis)。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

躯体的神经肌肉传递

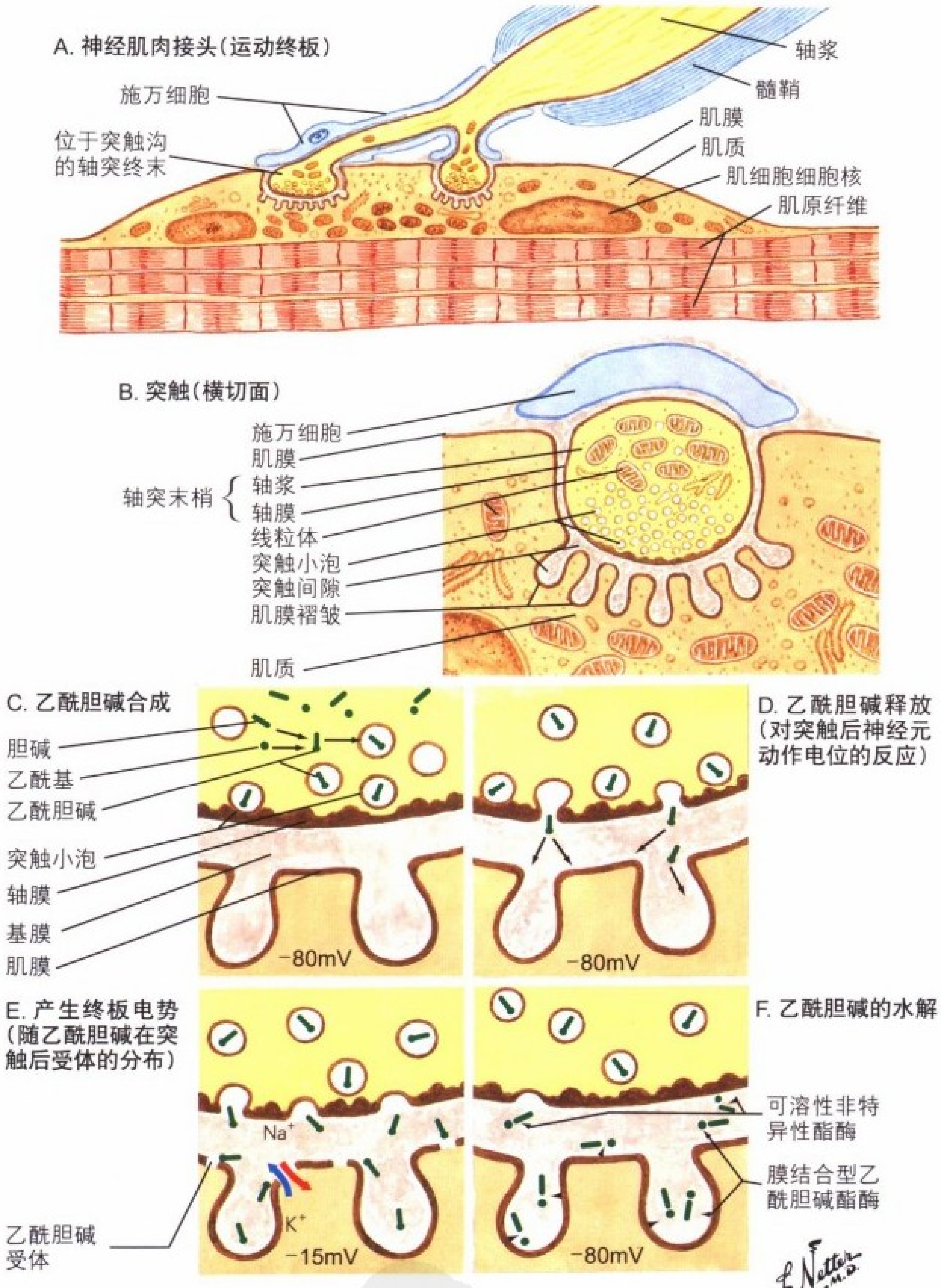


图 2-4　神经肌肉传递

神经肌肉接头(neuromuscular junction)处的神经元支配骨骼肌(A)。在突触处形成轴突—肌肉接触界面,肌膜广泛折叠以增加其与神经递质接触的面积(B)。乙酰胆碱是神经肌肉接头的神经递质,在突触前神经元内由线粒体内的乙酰辅酶A(acetyl-CoA)与细胞外的胆碱经催化酶反应合成。乙酰胆碱储存在突触前小泡中(C),直到对突触前神经元的动作电位产生反应而释放(D),此过程是 Ca^{2+} 依赖的过程。乙酰胆碱穿过突触间隙,可逆性的结合到位于突触后膜的特异受体上。从而导致离子流增加,突触后膜去极化(E),产生动作电位(action potential),肌肉收缩。由于胆碱酯酶的作用,乙酰胆碱在突触的量减少(F)。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

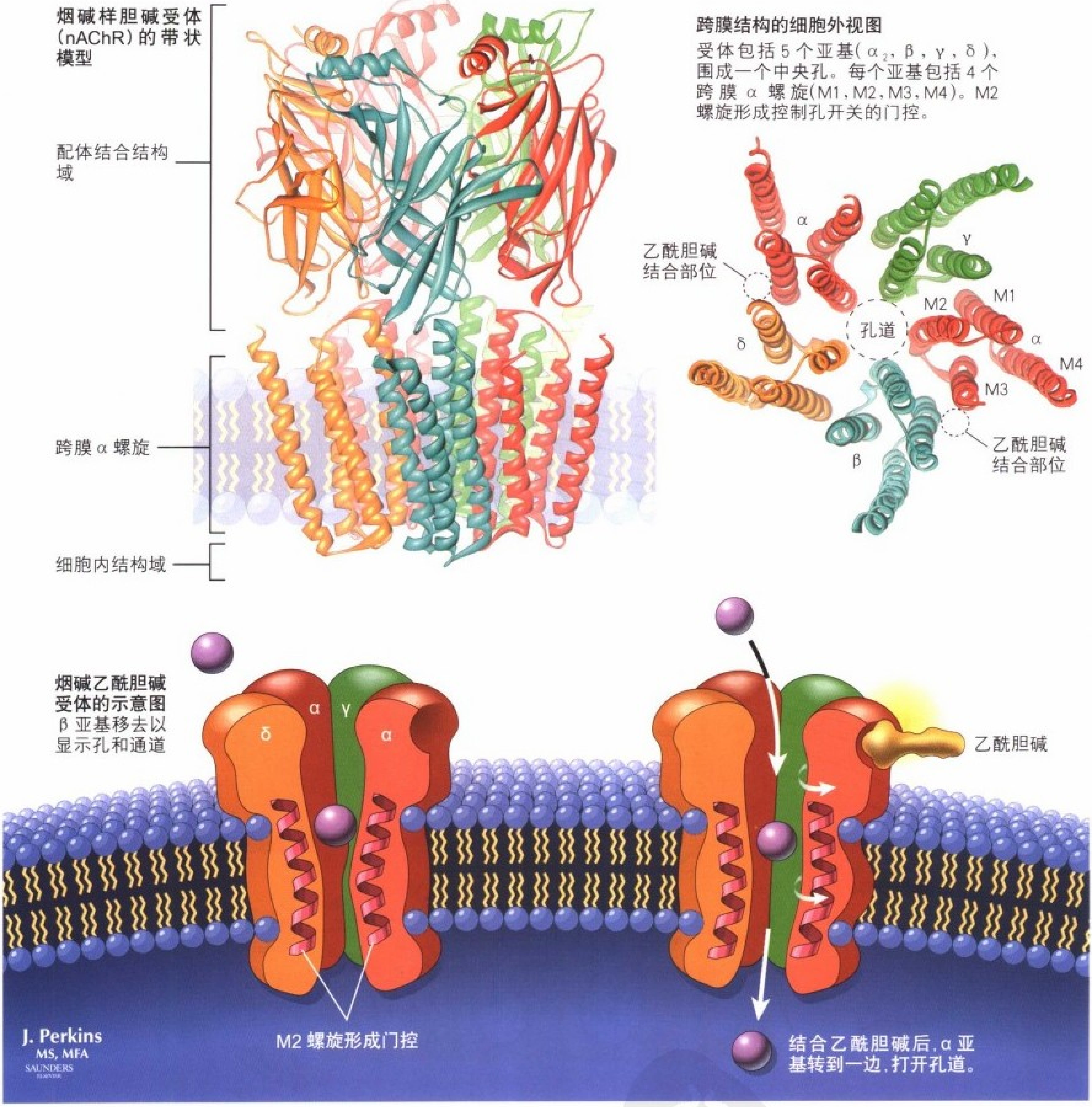


图 2-5　烟碱乙酰胆碱受体

抑制胆碱酯酶的药物可以延长乙酰胆碱在突触中的停留时间，从而增强乙酰胆碱的作用。在神经肌肉接头的受体被称为烟碱样胆碱受体（nicotinic cholinergic receptors，nAChRs），因为在这些位置的受体对烟碱有相对选择性。烟碱样胆碱受体的5个亚基（α_2，β，γ，δ）形成围绕中心的阳离子选择性通道。受体的α亚基和其他亚基之间的细胞外部分有两个乙酰胆碱结合部位，当乙酰胆碱结合到该位置，受体的构型发生改变：α亚基旋转，通道开放。带电荷的氨基酸在孔道内部选择可进入细胞的离子。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

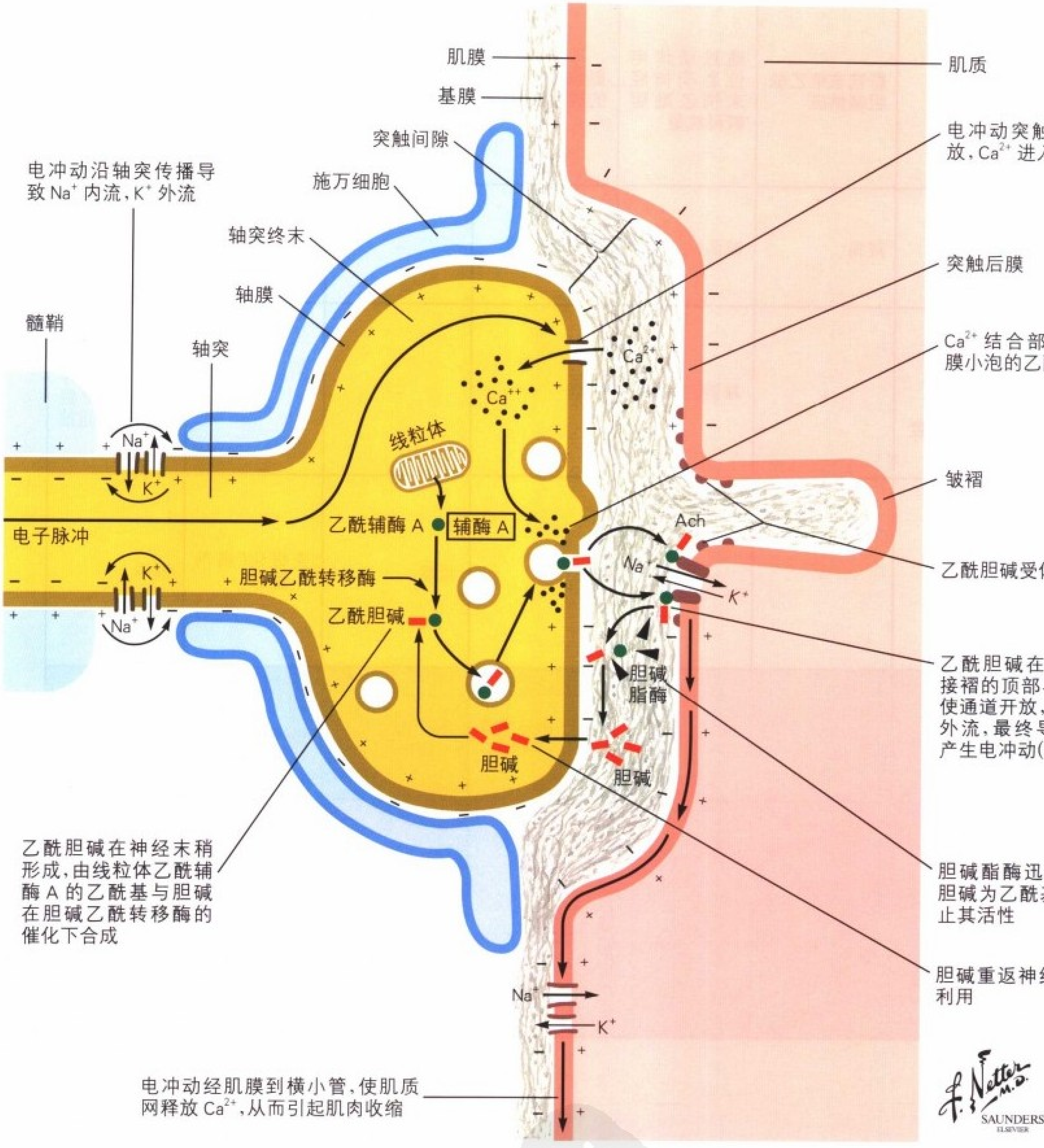


图 2-6　神经肌肉接头的生理学

正如 Loewi 在 20 世纪 20 年代所说，在自主神经系统神经元的轴突末梢及邻近的神经元或效应细胞之间存在间隙（突触）。信息通过化学递质（神经递质）经这个间隙传递。神经递质存储在突触前膜的小泡中，动作电位的到达就会激活 Ca^{2+} 依赖性神经递质，使之释放到突触中。神经递质穿过突触间隙，与突触后膜的高选择性的受体结合，从而改变突触后膜细胞的活性。神经递质保证了信号传导的忠实性。自主神经系统神经递质是简单的有机分子，外源的化学物质（药物）可以改变（拟药或拮抗剂）内源性的自主神经系统神经递质的功能。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

药物	影响末梢乙酰胆碱供应	通过动作电位影响神经末梢乙酰胆碱释放量	影响终板电位的放大作用	影响肌肉对乙酰胆碱应用的反应	直接作用与肌肉静息膜电位	临床疗效
胆碱吸收抑制剂 密胆碱 三乙基胆碱	减弱	减弱（小量的）	减弱	–	–	麻痹性痴呆
ACh 释放阻滞剂 肉毒杆菌毒素 低 Ca^{2+} 或高 Mg^{2+} 浓度	–	减弱（少量的）	减弱	–	–	麻痹性痴呆（低浓度 Ca^{2+} 也可直接作用于神经导致手足抽搐）
乙酰胆碱（烟碱）拮抗剂 筒箭毒碱） 戈拉碘铵 二氢刺桐碱	–	–	减弱	减弱	去极化（高剂量时）	麻痹
拟胆碱能药 烟碱 卡巴胆碱 琥珀胆碱	–	–	减弱（由于脱敏作用）	减弱（由于脱敏作用）	强烈去极化	麻痹
胆碱酯酶抑制剂 毒扁豆碱 新斯的明 二甲基乙基-（3-羟苯基）铵	–	–	增强；延长	增强；延长	高剂量时轻微去极化	肌力和持续收缩增加
有机磷酸化合物（神经性毒气）	–	–	增强；延长	增强；延长	没有变化	抽搐

SAUNDERS
ELSEVIER

图 2-7　神经肌肉接头的药理学

药物可以通过改变乙酰胆碱的合成、储存、释放、与受体结合及从突触中消除而在神经肌肉接头产生效应。它们也可以直接作用于骨骼肌，例如胆碱吸收抑制剂限制乙酰胆碱的合成，降低了神经肌肉接头的功能（如麻痹性痴呆（paresis））。乙酰胆碱释放抑制剂，如肉毒杆菌毒素（botulinum toxin）（食物中毒）及烟碱样胆碱受体拮抗剂具有相同的作用。神经肌肉接头的兴奋由那些增强乙酰胆碱作用或在胆碱受体部位模拟其作用的物质（拟胆碱药）引起。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

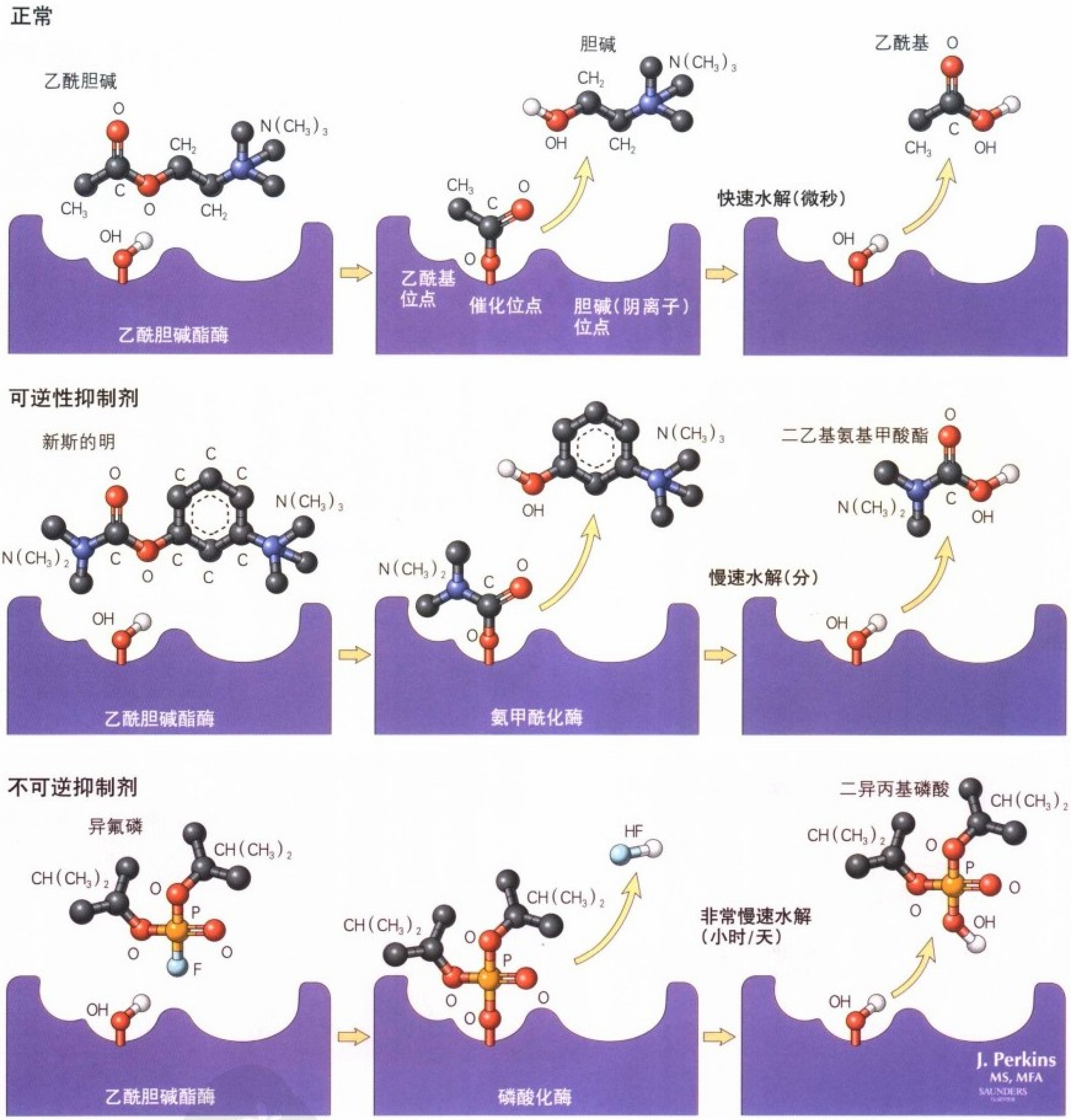


图 2-8　胆碱酯酶抑制剂的作用机制

增加乙酰胆碱的释放或者通过抑制乙酰胆碱酯酶来抑制乙酰胆碱降解均可使内源性乙酰胆碱作用增加。乙酰胆碱结合到胆碱酯酶的活性位点（胆碱、催化、酰基），水解而释放胆碱，被乙酰化的酶迅速水解，重新恢复酶的活性。只有烟碱样胆碱受体激动剂或拮抗剂是在骨骼肌神经肌肉接头上选择性改变乙酰胆碱活性。新斯的明（neostigmine）和其他可逆性抑制剂结合到活性位点，形成被胆碱酯酶水解速度较慢的氨甲酰化酶（carbamoylated enzyme）。不可逆的抑制剂，例如有机磷酸酯类（organophosphates）（如异氟磷）形成水解更慢的、稳定的磷酸化酶，使酶失去活性。胆碱酯酶的抑制作用一直持续到新的酶合成出来。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

神经肌肉传递的药理学

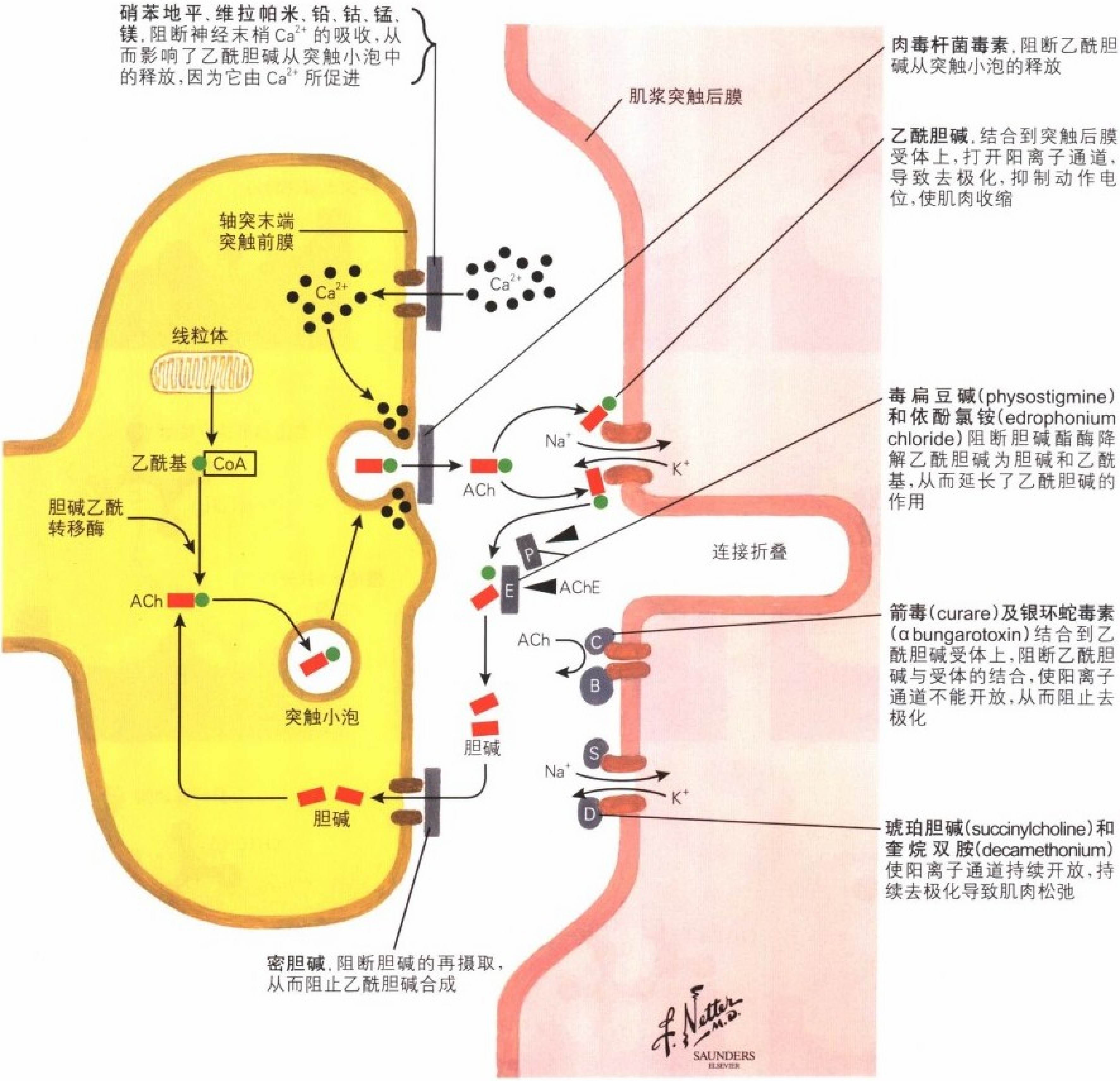


图 2-9　神经肌肉阻断剂:非去极化和除极化

肌肉松弛剂阻断乙酰胆碱在骨骼肌神经肌肉接头的传递;非去极化或去极化药物的分类依赖于其作用机制。前者(如,泮库溴铵(pancuronium)、阿曲库铵(atracurium)、维库溴铵(vecuronium)及现在很少用到的筒箭毒碱(tubocurarine)和戈拉碘铵(gallamine))是可逆性烟碱样胆碱受体拮抗剂,它们结合到突触后膜的烟碱样胆碱受体上,阻断乙酰胆碱与烟碱样胆碱受体的结合,使肌肉松弛。这种肌肉松弛作用可以通过直接(拟胆碱能药)或间接(胆碱酯酶抑制剂)增加烟碱样胆碱受体的激活而消除。非去极化药物的不良反应是低血压(hypotension)、心动过速(tachycardia)及支气管痉挛(bronchospasm)。去极化药物是烟碱样胆碱受体激动剂,如乙酰胆碱,可以使膜去极化(导致肌肉颤栗抽搐)。这些药物不被胆碱酯酶所降解,由于持续兴奋烟碱样胆碱受体,使肌肉持续去极化而导致肌肉松弛。对去极化药物的肌松作用不能被拟胆碱药或胆碱酯酶抑制剂所拮抗。现在应用的去极化药物只有琥珀胆碱(succinylcholine)。其副作用是心动过缓、麻痹时间延长及恶性高热(malignant hyperthermia)。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

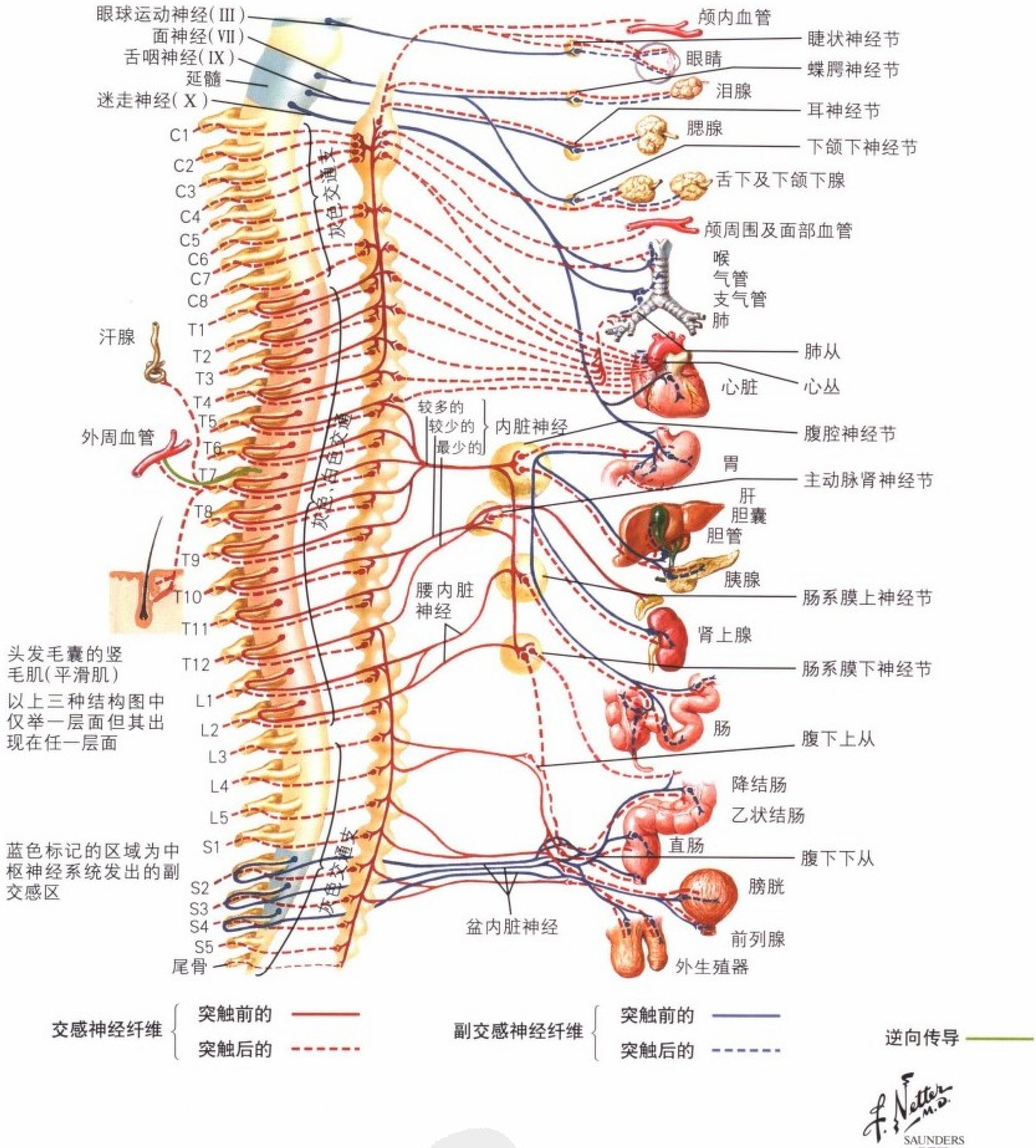


图 2-10　自主神经系统：示意图

自主神经系统与支配骨骼肌的运动神经系统不同，自主神经支配平滑肌、心肌及腺体。运动神经主要控制躯体的稳定性和随意运动；自主神经主要控制躯体内部的自主性功能。自主神经系统包括传出神经（从中枢神经系统到外周）及传入神经（从外周到中枢神经系统），依据解剖和生理基础可以将自主神经系统分为交感神经和副交感神经两部分。交感神经或副交感神经纤维几乎支配了所有的器官。大部分器官是同时被交感神经和副交感神经所支配的。自主神经神经元有助于我们了解药物的选择性作用及其不良反应。交感神经神经元介导搏斗或者逃避反应（fight or flight response）（瞳孔散大、支气管扩张、心率增加）。副交感神经神经元介导相反的发应，并且控制日常功能，例如肠蠕动（peristalsis）、流涎（saliva flow）及近视（near vision accommodation）的调节。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

情绪反应的神经、神经内分泌及全身成分

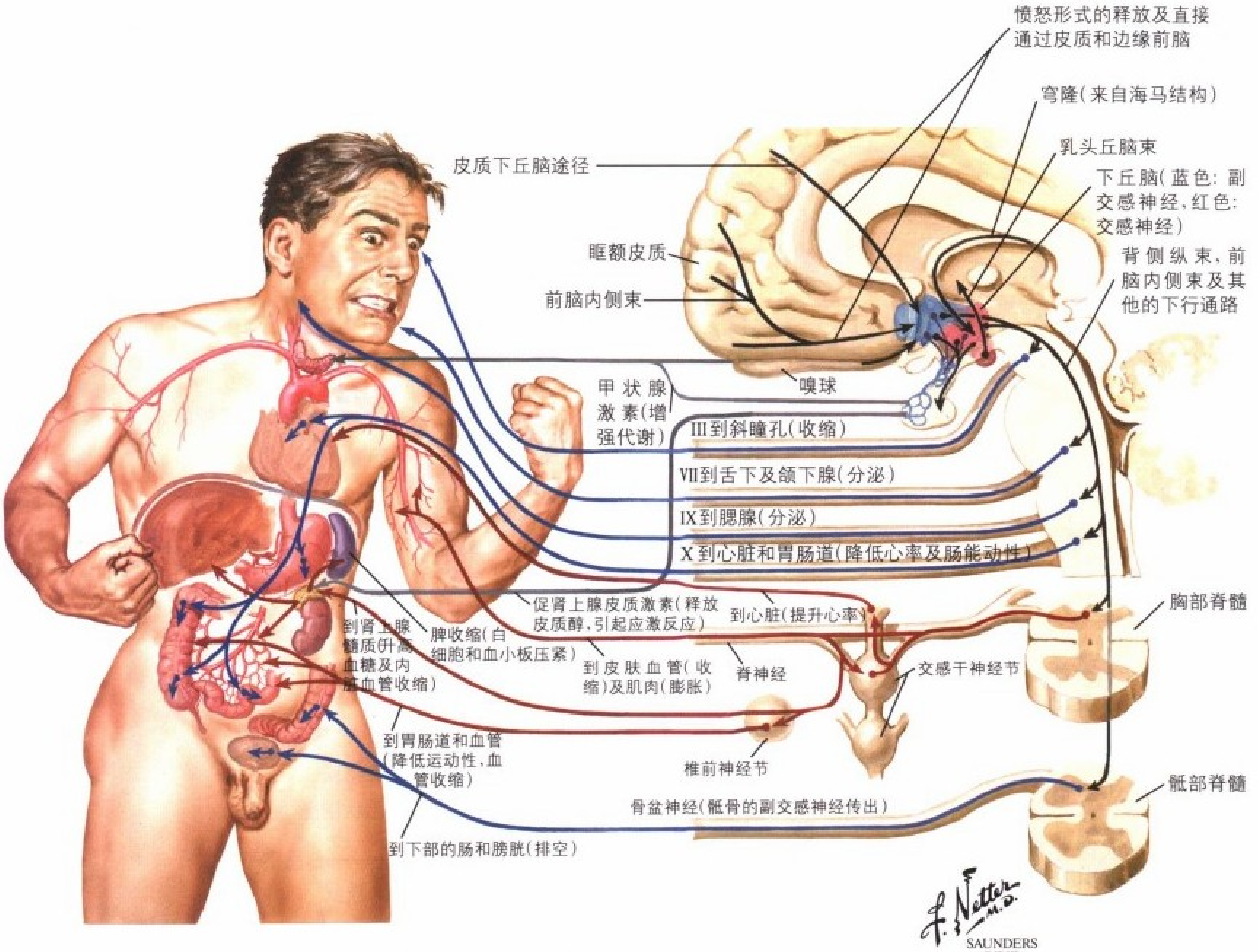


图 2-11　交感神经的或战或逃反应

自主神经系统的交感神经的兴奋被认为是生物对存在的或者预知的威胁搏斗或逃避反应进化的结果。这种反应迅速、广泛，包括瞳孔散大可以有更好的视野，心率增快、支气管扩张、血管舒张以增加骨骼肌的能量供应。脂肪动员，血糖水平增加。同时，副交感神经的活性被抑制，与生存非紧密关联的功能将减弱。副交感神经的作用与此相反，主要发生在休息状态。肾上腺释放的激素肾上腺素(epinephrine)是搏斗或逃避反应的一部分。血液中的肾上腺素激活全身各部位的受体。非常相近的神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine)作用相似，但只在局部起作用。当身体遇到威胁时，激活这些反应，诱发有利的、放大的、短暂的反应；长时间的处于激活状态(应激)是有害的。拟交感药或其它类似搏斗或逃避反应产生的化学物质形成或战或逃反应。例如，苯肾上腺素(phenylephrine)，一个普通的缓解局部充血的药，使鼻血管收缩(译者注：原文错为舒张)，但相对作用在心脏上的作用很小。一些增加肾上腺素或去甲肾上腺素释放的物质也看作拟交感药，如麻黄素(ephedrine)(麻黄的活性有效成份，最近因引起副作用在美国禁用)、苯异丙胺(amphetamines)(在 20 世纪 30 年代合成，是麻黄类药的备选药)、酪胺(tyramine)(现在用来发酵食品)。各器官之间通过自主神经系统神经元之间的相互连接，可以解释药物的不良反应是在器官上发生，而不是预期的靶点上。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

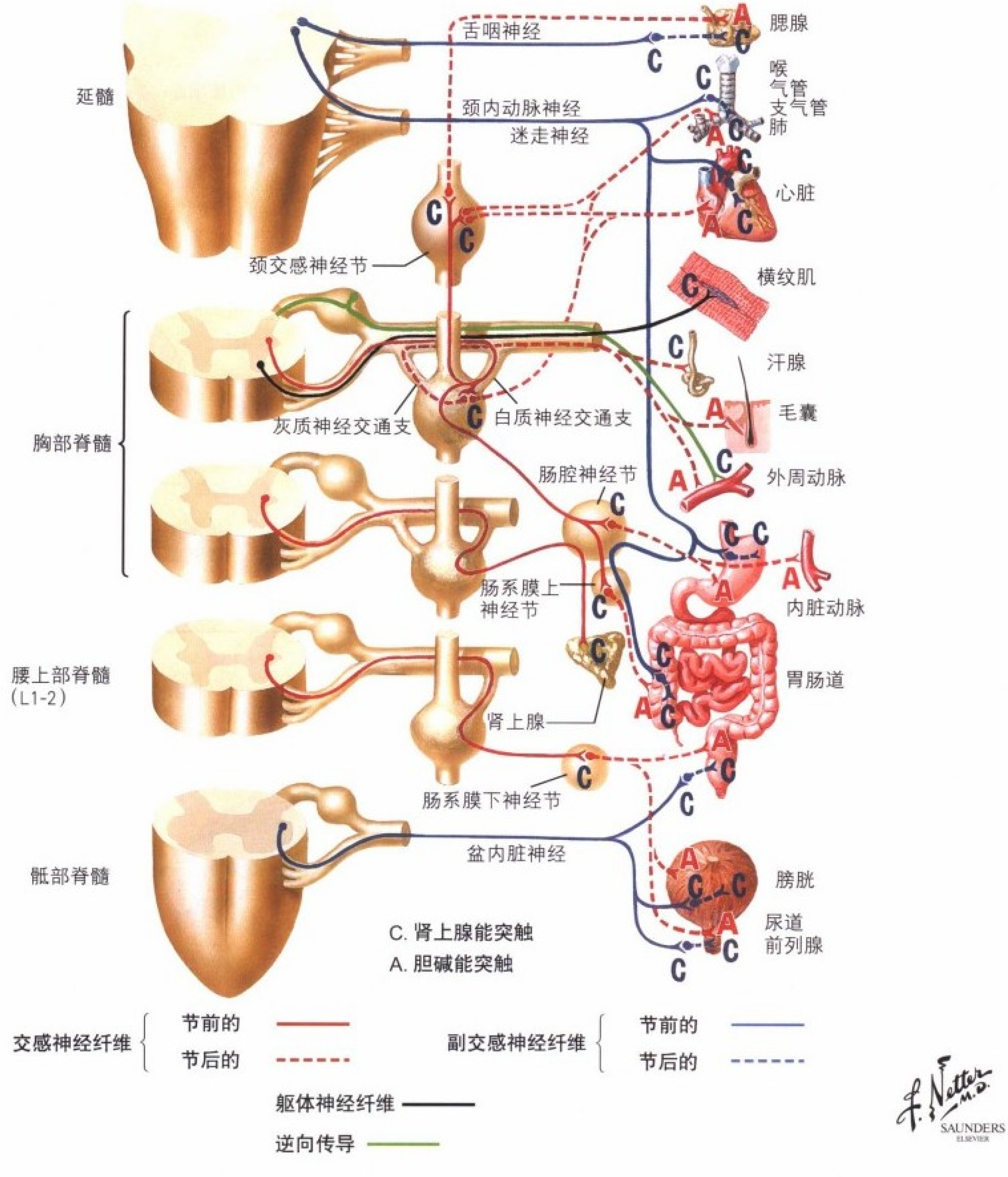


图 2-12　胆碱能和肾上腺素能突触

药物以拟神经递质药或拮抗剂的形式影响自主神经系统和运动神经系统支配的器官。研究神经递质的特性和分布，有助于我们预测药物的治疗作用和不良反应。乙酰胆碱是神经肌肉接头、神经节前突触(交感和副交感)及神经节后副交感突触的神经递质。去甲肾上腺素是大部分交感神经节后突触的神经递质。乙酰胆碱类似物可以产生副交感作用，如降低心率。非肾上腺非胆碱能的(nonadrenergic-noncholinergic，NANC)神经递质也存在于自主神经系统，包括多肽(peptides)、一氧化氮(nitric oxide)及 5- 羟色胺(serotonin)。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

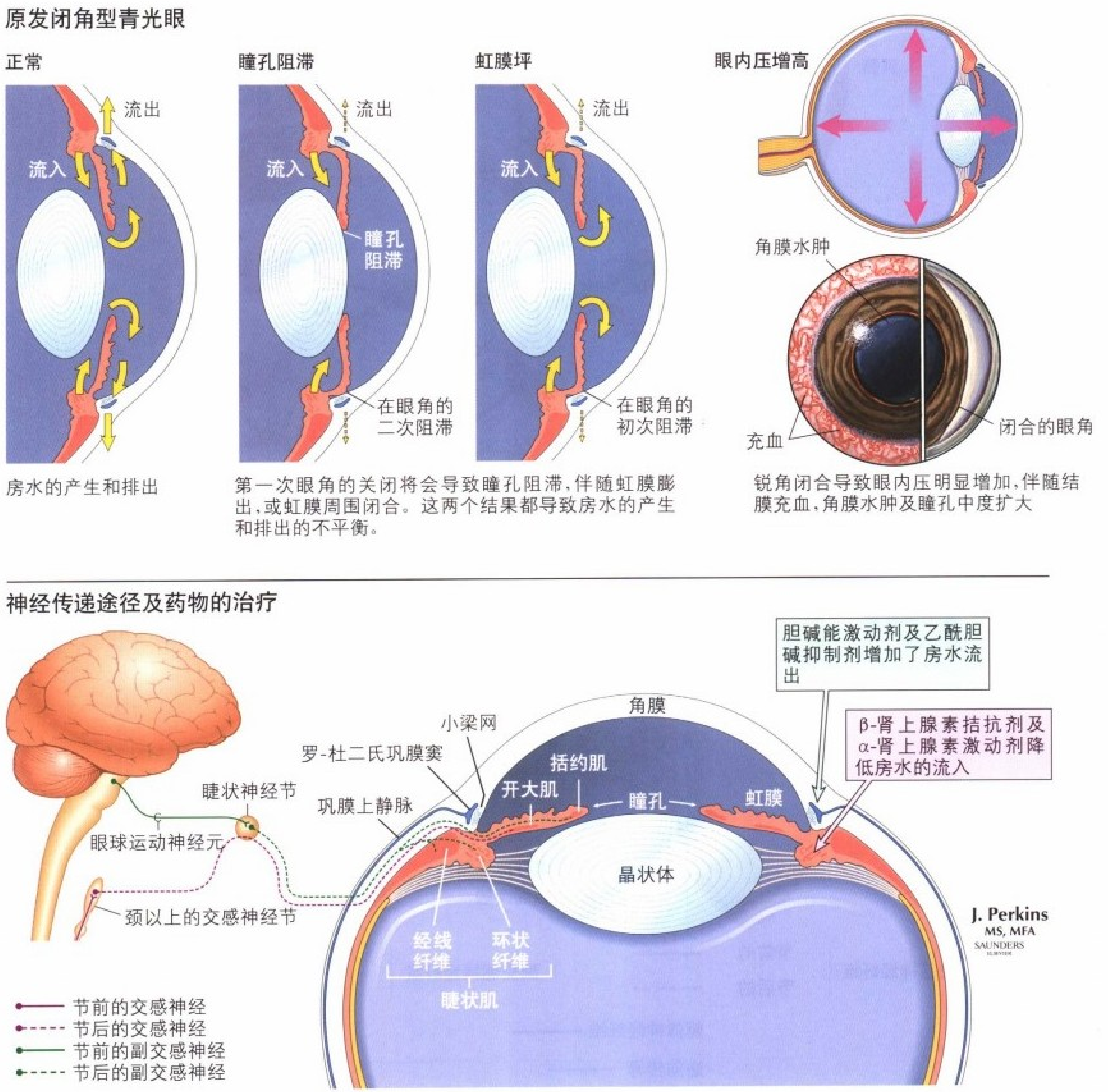


图 2-13　胆碱能和肾上腺素能药物的治疗举例：青光眼

改变眼睛交感和副交感神经活性的药物可以治疗某些类型的青光眼(glaucoma)(眼内压过高)。副交感神经激活可以开大小梁网(trabecular meshwork)内的小孔，增强房水(aqueous)流出到罗-杜二氏巩膜窦(the canal of schlemm)。交感神经激活睫状体上皮(ciliary epithelium)，增加房水的分泌。胆碱能激动剂，如毛果芸香碱(pilocarpine)，可以增强房水的流出；肾上腺素拮抗剂，如噻吗洛尔(timolol)，可以减少房水的流入，可以改善青光眼的症状；肾上腺素激动剂，如阿可乐定(apraclonidine)，可以减少房水的产生；也会用到胆碱酯酶不可逆抑制剂，如二乙氧膦酰硫胆碱(echothiophate，一种有机磷酸盐)。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

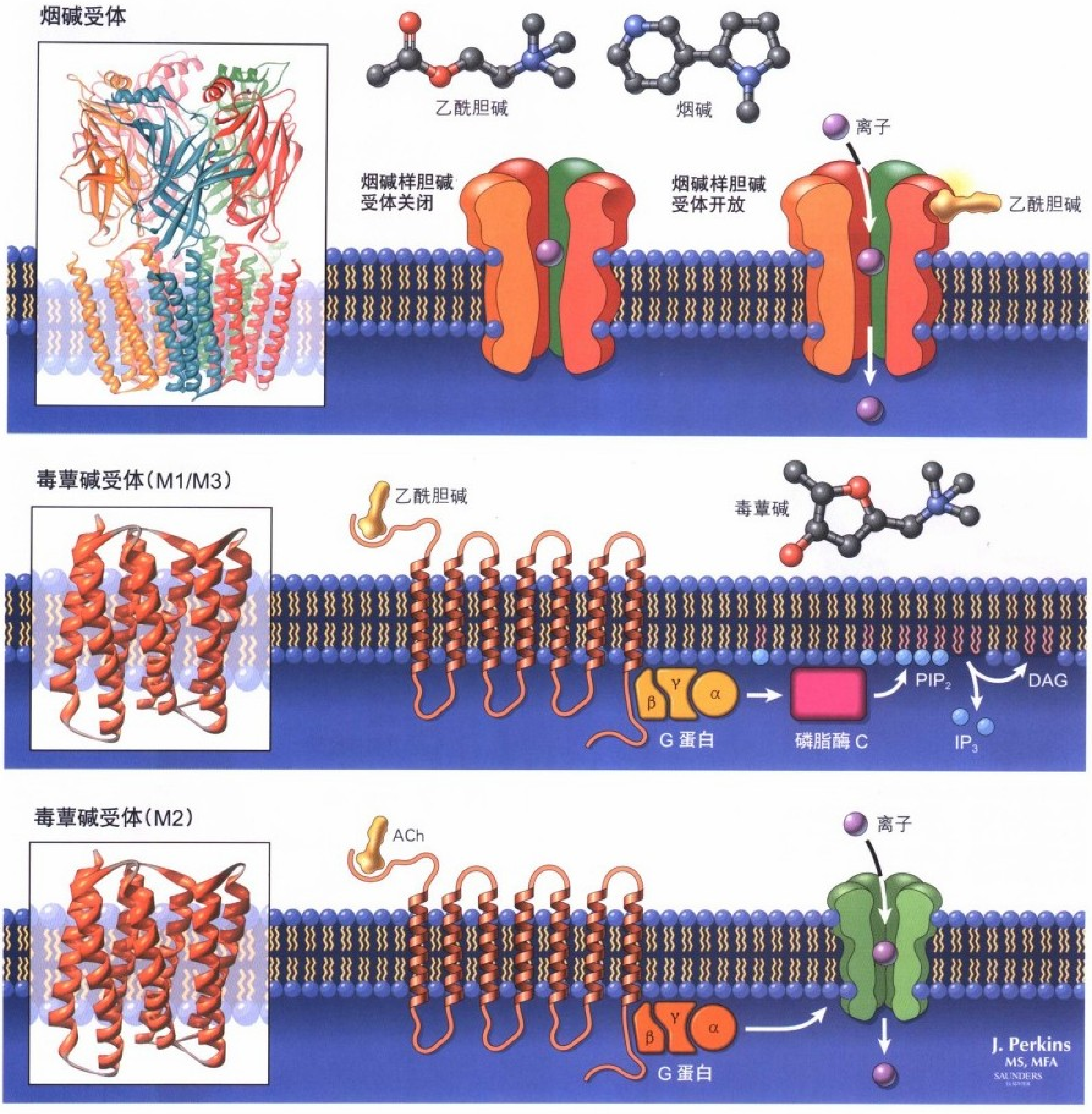
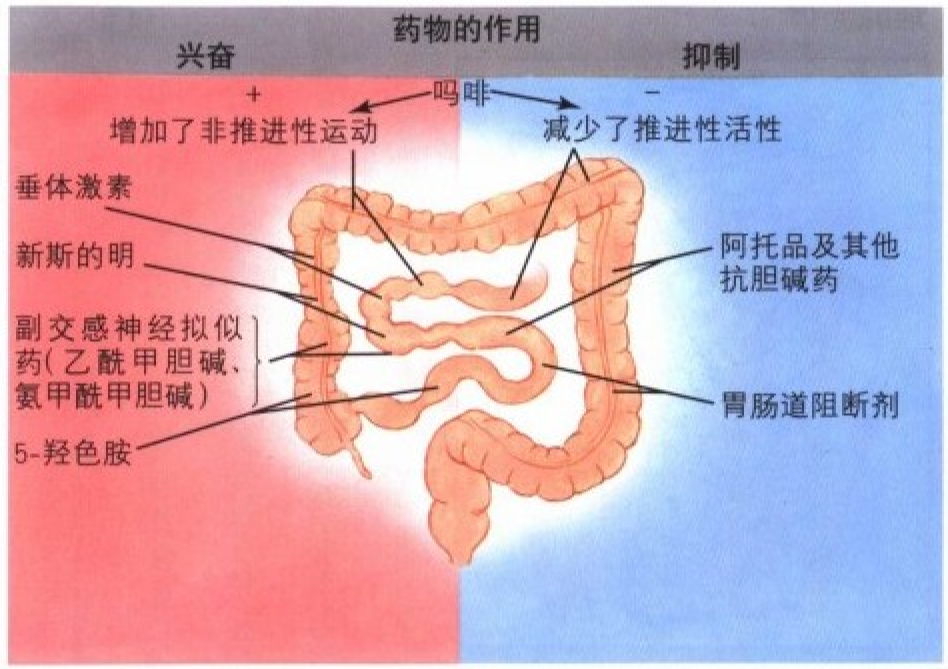


图 2-14　胆碱能受体

胆碱能受体分为 2 种主要的类型: 烟碱受体(nAChR)和毒蕈碱受体(muscarinic, mAChR),每一种又分为若干个亚型。烟碱样胆碱受体是配体门控离子通道(ligand-gated ion channels)受体,毒蕈碱受体是 G 蛋白偶联受体(GPCRs)。受体的分型是依据对烟碱和毒蕈碱(来自蘑菇毒蝇蕈)的选择性而命名的。毒蕈碱激动剂与乙酰胆碱在神经节后自主神经系统副交感神经突触上的毒蕈碱受体作用相似;拮抗剂可以抑制这些作用。烟碱样胆碱受体激动剂与乙酰胆碱作用在神经肌肉接头的烟碱样胆碱受体作用相似(运动神经系统);拮抗剂可以抑制这些作用。

我的博客 http://book-life.blog.163.com



中毒后的瞳孔变化

瞳孔缩小(针孔状瞳孔)

常见于吗啡或吗啡衍生物，一些蘑菇、胆碱酯酶抑制剂、拟副交感神经药、烟碱、水合氯醛、交感神经阻断剂，及其他一些化合物中毒。





瞳孔散大(瞳孔扩大、反应性丧失)

常见于巴比妥类、一氧化氮、甲基和其他醇类、草酸、可卡因、颠茄衍射物、樟脑、氰化物、交感神经拟似药、副交感神经阻断剂及大量的其他物质中毒。

运动单位

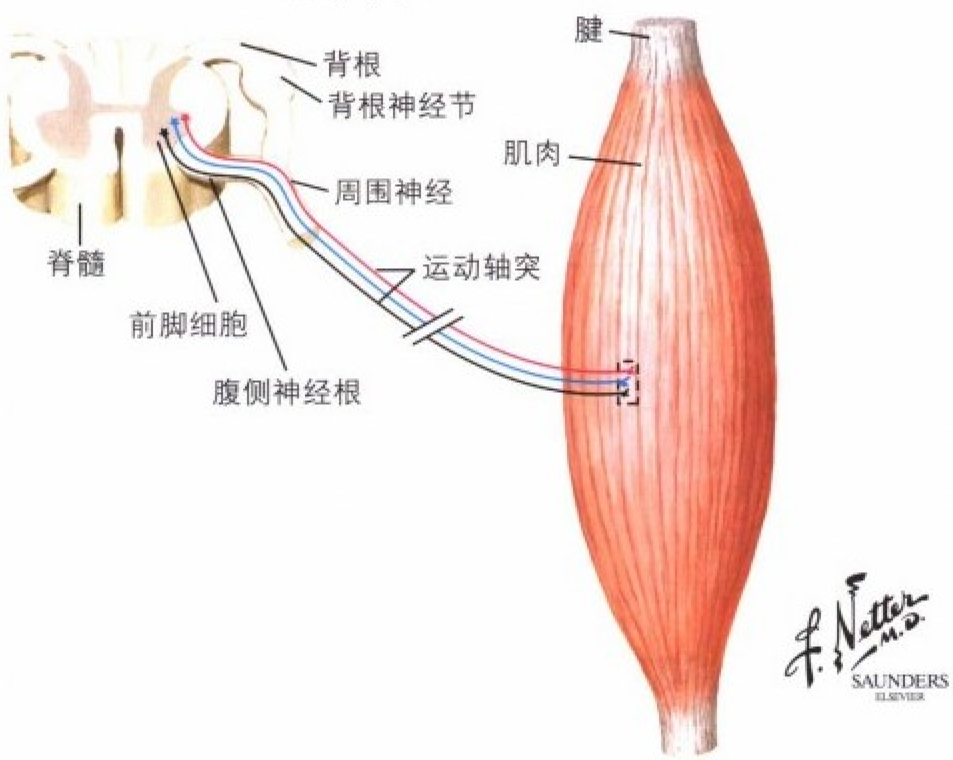


图 2-15　胆碱能药物

血液中的乙酰胆碱很快被突触间隙的胆碱酯酶降解。胆碱酯酶抑制剂(药物如毒扁豆碱或毒药)通过阻断酶降解(enzymatic breakdown)延长递质在突触间隙的停留时间来增强乙酰胆碱的功能。毒蕈碱激动剂如毛果芸香碱增强副交感神经的功能，例如减小瞳孔直径(瞳孔缩小)，降低心率，增加胃肠道活动和分泌，支气管收缩及泌尿生殖平滑肌收缩，促进腺体分泌。毒蕈碱拮抗剂

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

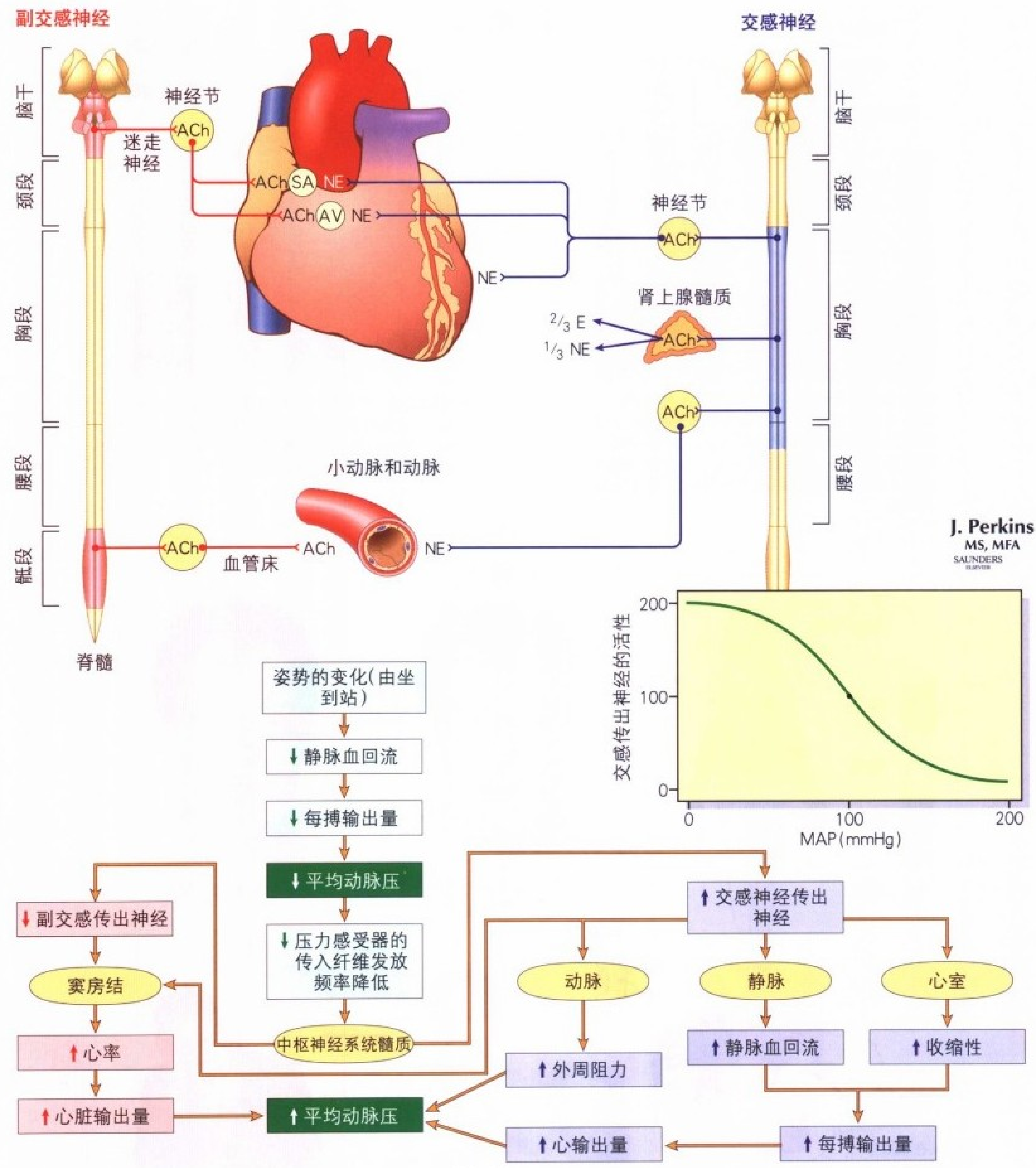


图 2-15　胆碱能药物(续)

如阿托品(从颠茄中获得)及东莨菪碱有相反的功能。烟碱激动剂(如琥珀胆碱)可增强骨骼肌收缩、烟碱拮抗剂(如双哌雄双酯(pancuronium))则抑制骨骼肌收缩。

PDG

我的博客 http://book-life.blog.163.com

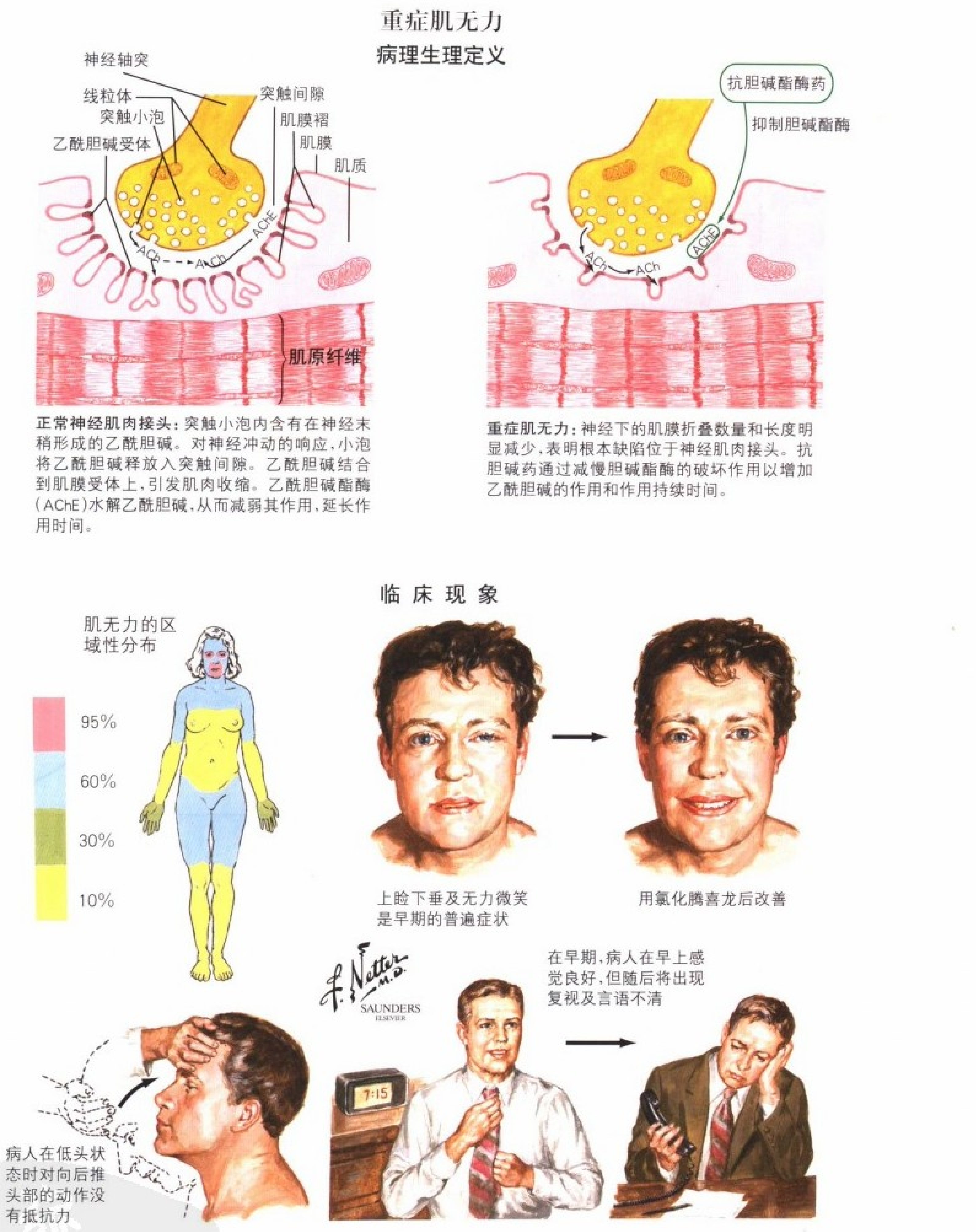


图 2-16　胆碱能药物的治疗举例：重症肌无力

重症肌无力（myasthenia gravis）的症状为渐近性的骨胳肌的运动能力减弱。常见于女性，如果不治疗则会致死。症状由自身免疫诱导位于神经肌肉接头的烟碱样胆碱受体数量降低（70%~90%）引起的。在疾病的早期阶段，应用胆碱酯酶抑制剂，如二甲基乙基-（3-羟苯基）铵（edrophonium）产生迅速的功能恢复，可以做为诊断性治疗，而且可以持续治疗。胆碱酯酶抑制剂的不良反应是乙酰胆碱过量时的表现，即DUMBELS：腹泻（diarrhea），排尿增加（urination），瞳孔缩小（miosis），支气管收缩（bronchoconstriction），兴奋（骨胳肌及中枢神经系统），流泪（lacrimation），流涎（salivation），流汗。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

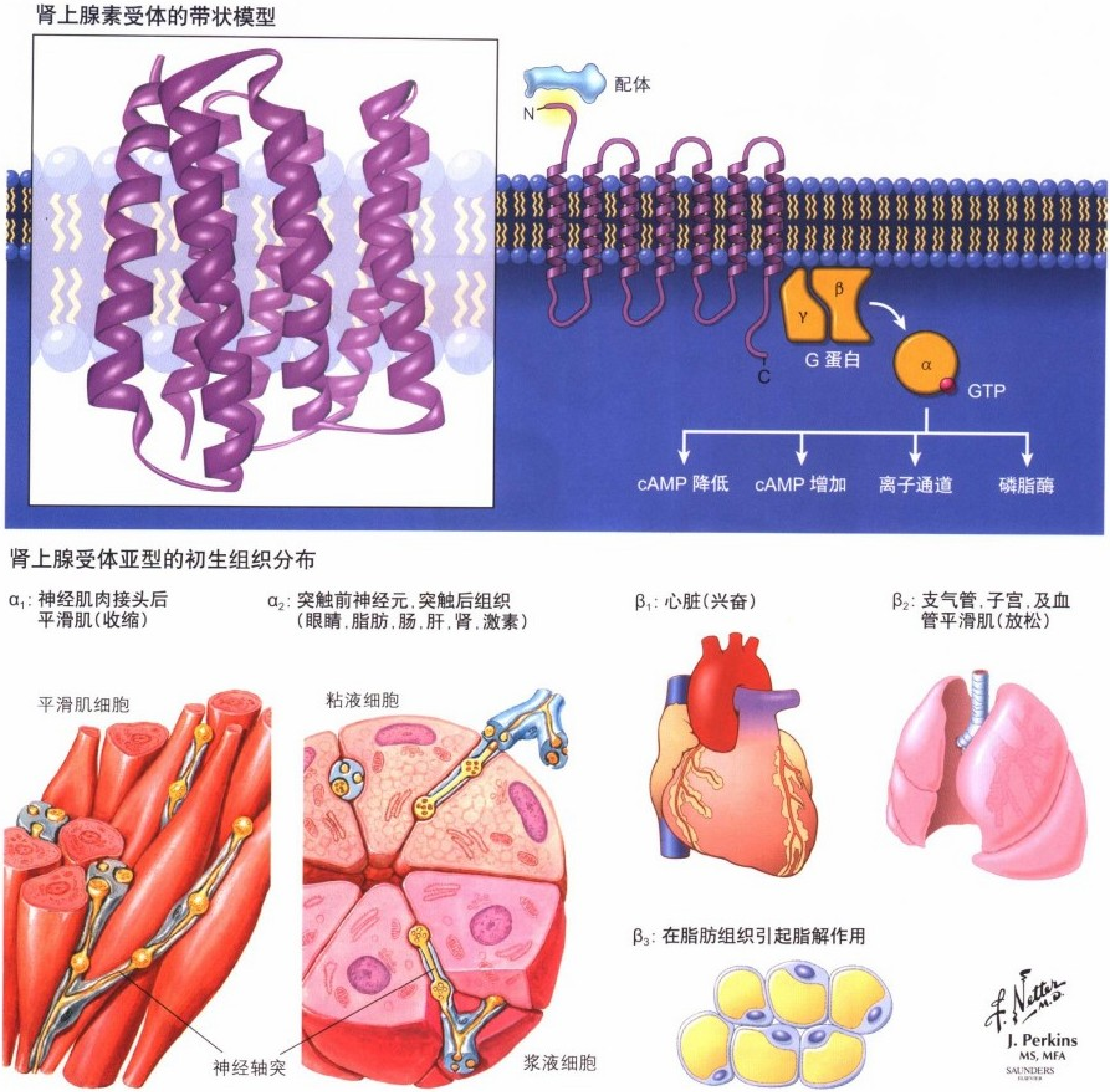


图 2-17　肾上腺素能受体

肾上腺素能受体可以被分为 2 种主要类型: α、β,每一种又有多个亚型,以信号传导机制不同的方式而分(例如 cAMP 的增加或降低)。所有的肾上腺受体都是七次跨膜的 G 蛋白偶联受体(GPCRs): 他们 7 次跨过细胞膜(受体的氨基末端在细胞外),并与鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(guanine nucleotide-binding protein, G 蛋白)相偶联。当激动剂与 G 蛋白偶联受体结合,即增强受体和 G 蛋白的关联,然后兴奋(如 G_S)或抑制(G_i)第二信使途径,例如腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase),磷脂酶 C(phospholipase C),或离子通道。相同的肾上腺激动剂(如,肾上腺素、去甲肾上腺素、或药物)依赖 G 蛋白偶联在细胞上可以产生很多作用。受体活性包括肌肉收缩(α_1, α_2)及松弛(α_1, α_2, β_2),心率、心力增加(β_1)、脂解作用(lipolysis)及生热作用(thermogenesis)(β_3)。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

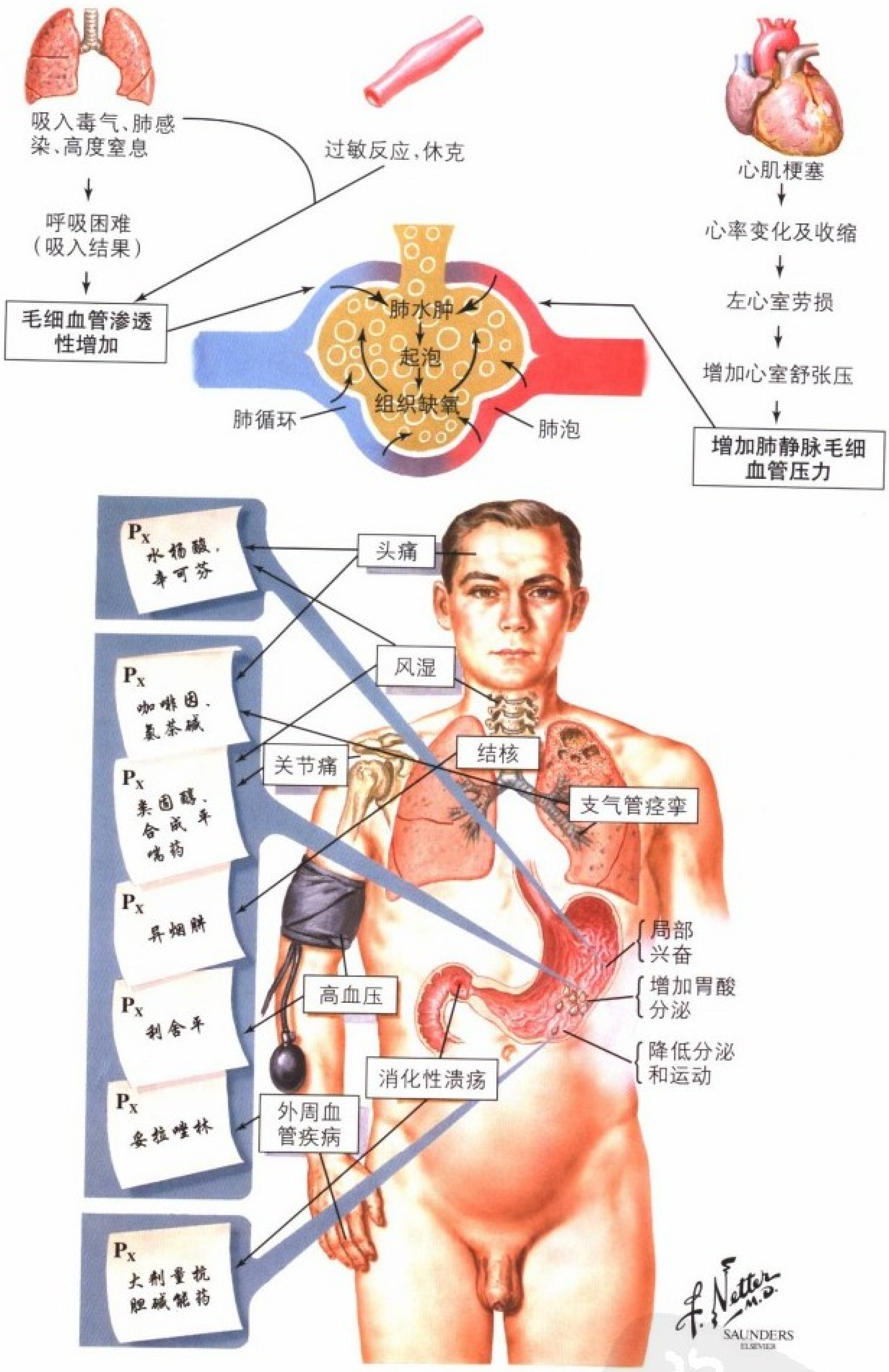


图 2-18 肾上腺素能药物

α_1-肾上腺受体激动剂（如，去氧肾上腺素）引起血管收缩和瞳孔散大，因而被用于治疗鼻充血剂（nasal decongestants）及眼科检查中。α_2-肾上腺素受体激动剂（如，可乐定）结合到突触前受体，并激活去甲肾上腺素释放的负反馈途径，抑制进一步释放。α_1-肾上腺受体拮抗剂（如，多沙唑嗪）经常被用于治疗高血压。β_1-肾上腺受体激动剂（如，多巴酚丁胺）增加交感神经对心脏的支配，作为强心药应用。β_1-肾上腺受体拮抗剂（如，阿替洛尔）减弱交感神经对心脏的支配作用，可以作为抗高血压药。β_2-肾上腺受体激动剂（如，沙丁胺醇）促进支气管扩张，被用于治疗哮喘（asthma）。有些药物（如，异丙肾上腺素（isoproterenol）、拉贝洛尔（labetalol）影响多种类型的受体。不良反应包括血管收缩、血管舒张及心动过速。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

	交感神经		副交感神经
	α-肾上腺受体	β-肾上腺受体	毒蕈碱受体
天然激动剂			
去甲肾上腺素(由交感神经末梢释放)	+++	+	–
肾上腺素(由肾上腺髓质释放)	+	+++	–
乙酰胆碱(由副交感神经末梢释放)	–	–	+++
其他(突触)激动剂	甲氧明 去氧肾上腺素 羟甲唑啉	异丙肾上腺素 甲氧那明 多巴酚丁胺 沙丁胺醇 特布他林	毒蕈碱 毛果芸香碱 卡巴胆碱
激动剂的直接作用			
心脏	–	增加心率以及收缩力	降低心率及收缩力
血管	血管收缩	血管舒张	血管舒张
肠	降低运动	降低运动	增加运动
拮抗剂(阻断剂)	酚妥拉明 酚苄明 多沙唑嗪 哌唑嗪 特拉唑嗪 麦角生物碱类	普奈洛尔 吲哚洛尔 阿普洛尔 纳多洛尔 噻吗洛尔	阿托品 东莨宕碱 3-奎宁环基苄基
阻断递质酶降解药物	单胺氧化酶抑制剂 儿茶酚甲基转移酶抑制剂		抗胆碱酯酶药

图 2-19　作用于自主神经系统的药物

根据解剖学和内源性乙酰胆碱、去甲肾上腺素等神经递质受体的生理反应，可以对影响周围神经系统的作用进行分类。增强交感神经张力(拟交感药，如肾上腺受体激动剂)或减弱副交感神经张力(胆碱受体拮抗剂)的药物可以产生拟交感神经的反应。增强副交感神经张力或降低交感神经张力的药物可以产生拟副交感神经的效应。通过激活受体而增强神经递质作用的药物为直接作用的药物；药物也可以通过其他方式增强神经递质的作用，例如抑制降解神经递质的酶。

PDG

我的博客 http://book-life.blog.163.com

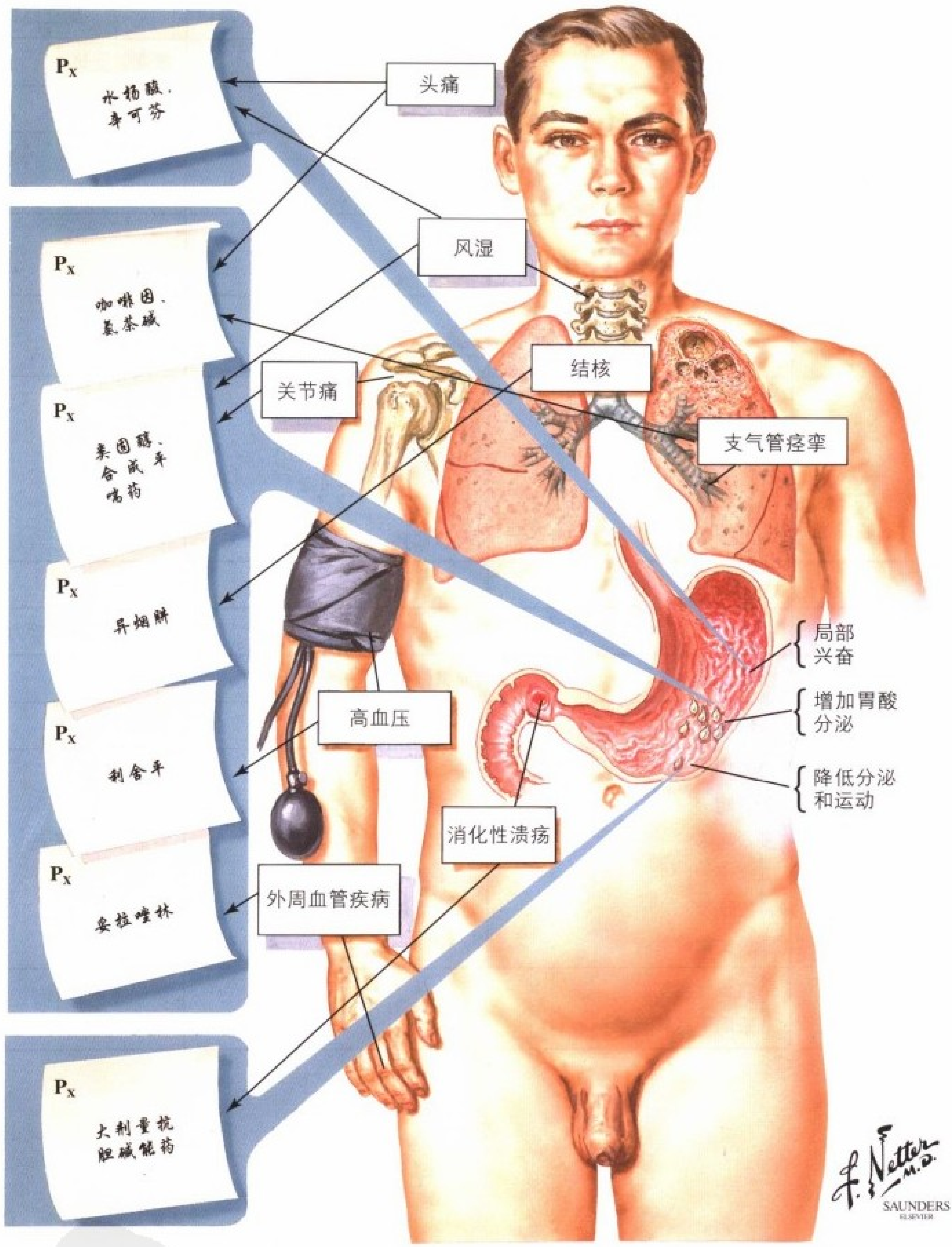


图 2-20　药物的副作用

自主神经系统的组成有助于我们理解药物对器官而不是对靶点的作用。例如，设计一个激活心脏毒蕈碱受体来降低心率的药物，除非心脏上的毒蕈碱受体的亚型能够被证实并找到选择性激活该亚型的药物，否则，这个药物就会作用于整个自主神经系统。药物的治疗作用及不良反应有时是利用药物的一种功能。相同的药物（例如，毒蕈碱受体拮抗剂）在临床中可以用于治疗腹泻，同时引起对光敏感的副作用（瞳孔散大）；在另一个临床应用中，药物可能被用于眼科检查，但会引起便秘的副作用。药物所起作用在两种情况下是相同的。当然，有不同的治疗靶点的药物，也可能有相同的副作用。

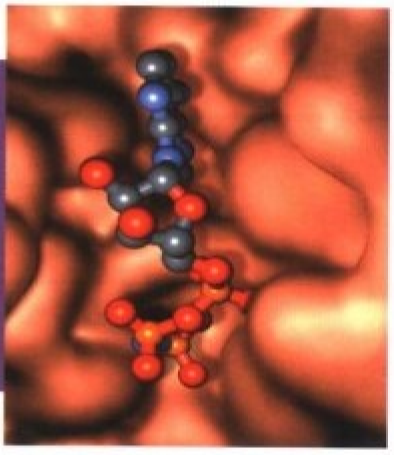
（宫丽丽 译　杜冠华 校）

PDG

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

第三章

用于治疗中枢神经系统疾病和疼痛的药物



概述

那些能够影响行为或认知进程的药物是特殊而且令人重视的。但是,作用(需要的或不需要的)于中枢神经系统的药物,其药理学与作用于外周器官药物的药理学是相似的。与外周器官的特性类似,中枢神经系统的特性受到作用于受体位点的神经化学递质的调控。因此,在分子水平上,中枢神经系统药物的作用机制与外周神经系统药物的作用机制相差不大。

存在于中枢神经系统(脑和脊髓)的神经递质途径和外周神经系统的神经递质途径一样,虽然存在于中枢神经系统递质比外周神经系统递质发现的多,氨基酸递质和肽类递质在中枢神经系统的作用比外周神经系统更加显著。与自主神经系统一样,中枢神经系统也存在许多作用相反的神经递质,最主要的兴奋性神经递质是谷氨酸 (Glu) 和天冬氨酸 (Asp),最主要的抑制性神经递质是 GABA 和色氨酸 (Gly)。

中枢神经系统疾病的病因学常常很难确定。许多疾病中,心理因素的影响很大,因此这类疾病最好采用药物疗法和心理疗法相结合来治疗。治疗这类疾病的药物一部分是意外发现的,现在更多则是通过相应靶点发现。许多中枢神经系统疾病的药物疗法都不尽完善,基础研究的结果为新药发现提供了希望。

对中枢神经系统的疾病,我们现在还处于不断的研究当中。比如,现在认为在临床上抑郁症和焦虑症的生物化学变化与日常的忧愁、焦虑存在着明显的区别。精神分裂症现在认为它包括阳性症状和阴性症状。疼痛则是多面性的。神经元的萎缩牵涉到许多以前没有注意到的情况。

作用于中枢神经系统疾病的药物,与作用于外周神经系统的药物类似,但是种类更多,而且存在着滥用现象,有时是病人滥用,更多的则是正常人滥用。这种滥用现象影响了病人对这些药物(如鸦片用来镇痛)的需求。

PDG

我的博客 http://book-life.blog.163.com

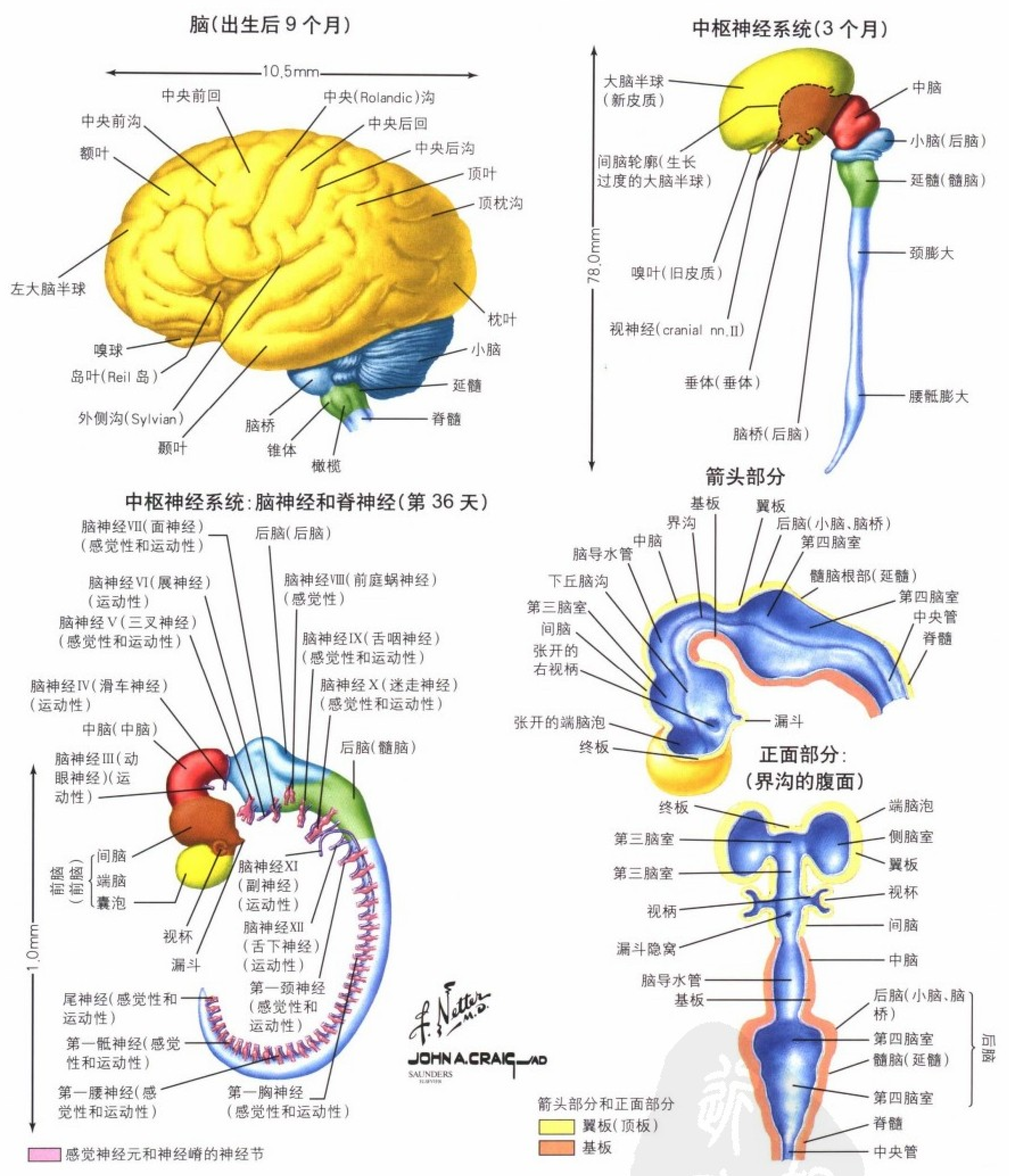


图 3-1 神经系统的发育

神经系统由胚胎的外胚层发育而来。神经管经过一系列的膨大、弯曲分化成脑室。妊娠 28 天左右,形成三个主要的膨大端:前脑、中脑和后脑。妊娠 36 天左右,前脑的后部(尾部)发育成间脑,前部发育成端脑,最终形成大脑半球。6 个月左右,皮质层开始出现具体的轮廓,但是直到出生前 3 个月,才有沟回的形成。许多化学物质,包括药物,都能够影响大脑的发育,尤其是在妊娠的前 3 个月。神经递质和生长激素对中枢神经系统的发育和受伤后的功能恢复都起着关键作用。目前,针对这些物质来设计药物,使之促进或增强他们对中枢神经系统的作用。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

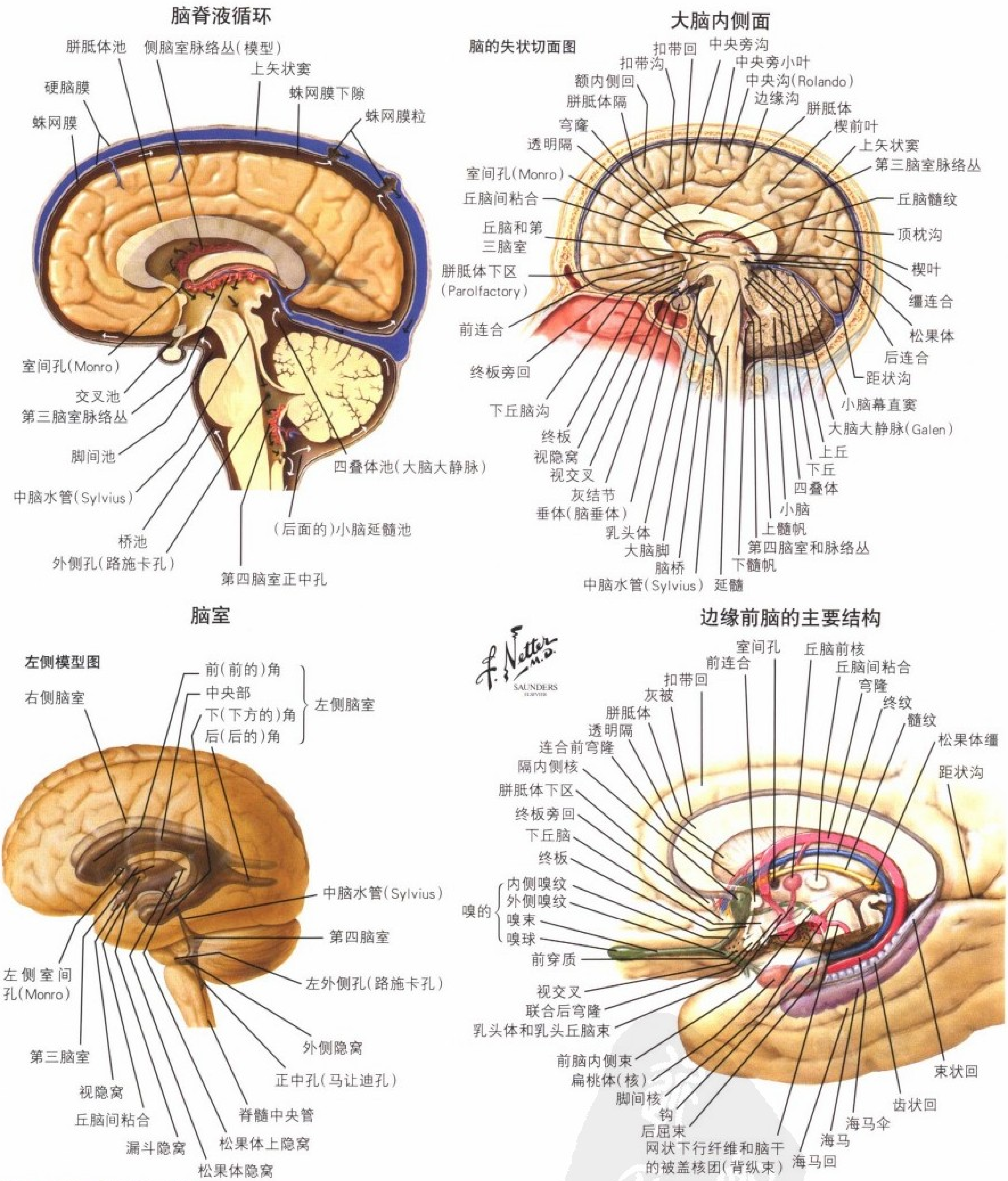


图 3-2　神经系统的解剖学

大脑中的一系列裂隙和大脑镰将大脑半球分成不同区域，这些区域通过连合和其他结构相联系。脑表面非常复杂，但排列有序。脊髓和脑(即中枢神经系统)在脑干合并。连接两个大脑半球的最大的一束神经纤维是胼胝体。中枢神经系统药物作用的重要位点是在边缘系统，它与嗅觉、记忆活动和情绪反应有关。四个脑室中充满着脑脊液，脑脊液主要由脉络丛产生，从脑室流入脊髓的中央管，经静脉窦回流入血液中。脑脊液循环为脑外伤提供保护作用，也是化学物质交流的途径，这种结构能够对循环物质(如神经递质、神经肽和激素)起反应。研究一个药物的中枢作用，通常是将其直接注射到脑室中。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

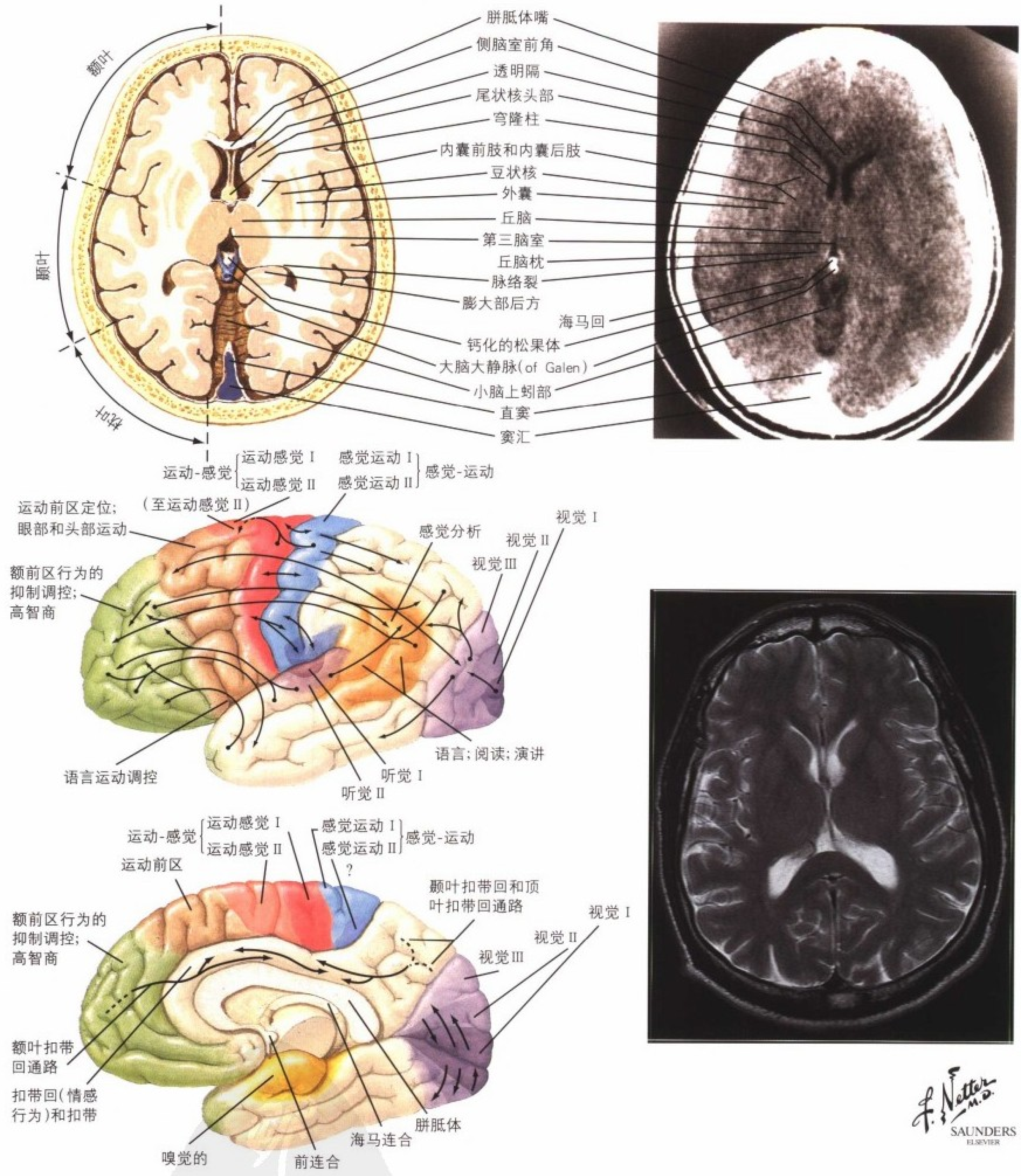


图 3-3　脑的可视结构与功能的相关性

多数情况(但不是所有)下,与脑结构和脑的位置相关的协调功能是与其他每一个部位相联系的,某些功能则联系较为松散。举个例子,躯体感觉(运动-感觉和感觉运动)区域,包括额叶、顶叶和运动前区皮质,与运动和原发性感觉的起始、活化和执行有关。顶叶(感觉信息的整合和解释)、颞叶(听觉信息的接收和解释)和枕叶(视觉)之间的相互作用提供了一个有组织的、整体的系统。额前皮质与更高级的精神功能相关。这些相联系为大脑半球内和大脑半球之间的联系和交流提供一个系统平台。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

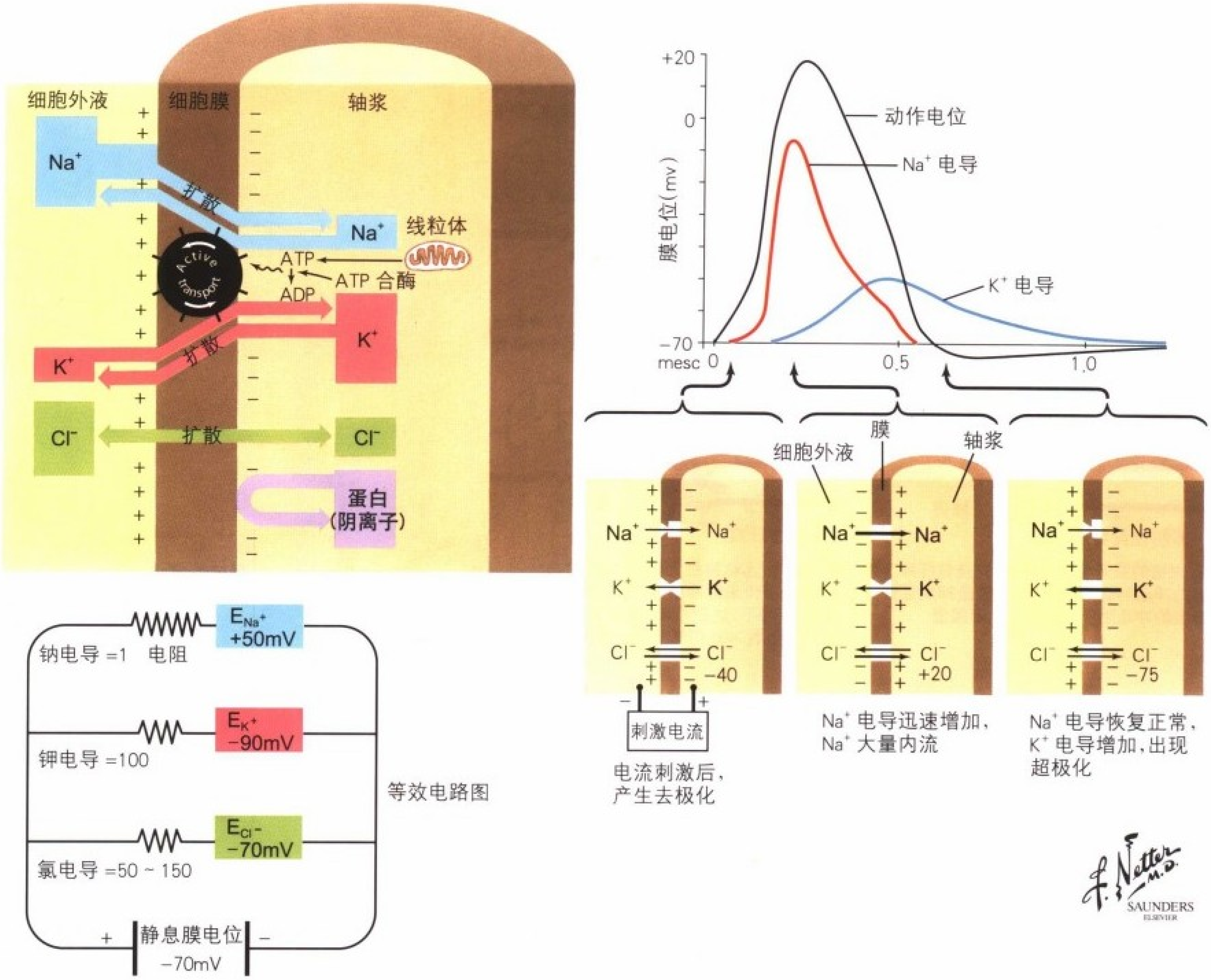


图 3-4　静息膜电位和动作电位

中枢神经系统由多种类型的神经元组成。一般来讲,有髓鞘的神经元冲动传导的速度大于无髓鞘的神经元。静息状态时,神经元细胞膜的跨膜电位大小不同,称为静息膜电位,它的产生与细胞内外 Na^+、Cl^-、和 K^+ 的浓度有关,正常时细胞外的 Na^+ 浓度和 Cl^- 浓度比膜内高很多,细胞内 K^+ 浓度比膜外高很多。静息电位表现为膜内电位较膜外低,大约是 -70mV。电势差主要由 Na^+/K^+ 转运交换机制维持(离子泵)。如果膜发生去极化,从 -70mV 静息电位增加到 -40mV 阈电位),则出现动作电位,膜电位持续增加至 +20mV、+30mV,然后再回到静息状态,这个过程大约是千分之一秒。一个神经元发生动作电位的频率受到中枢神经系统的调控。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

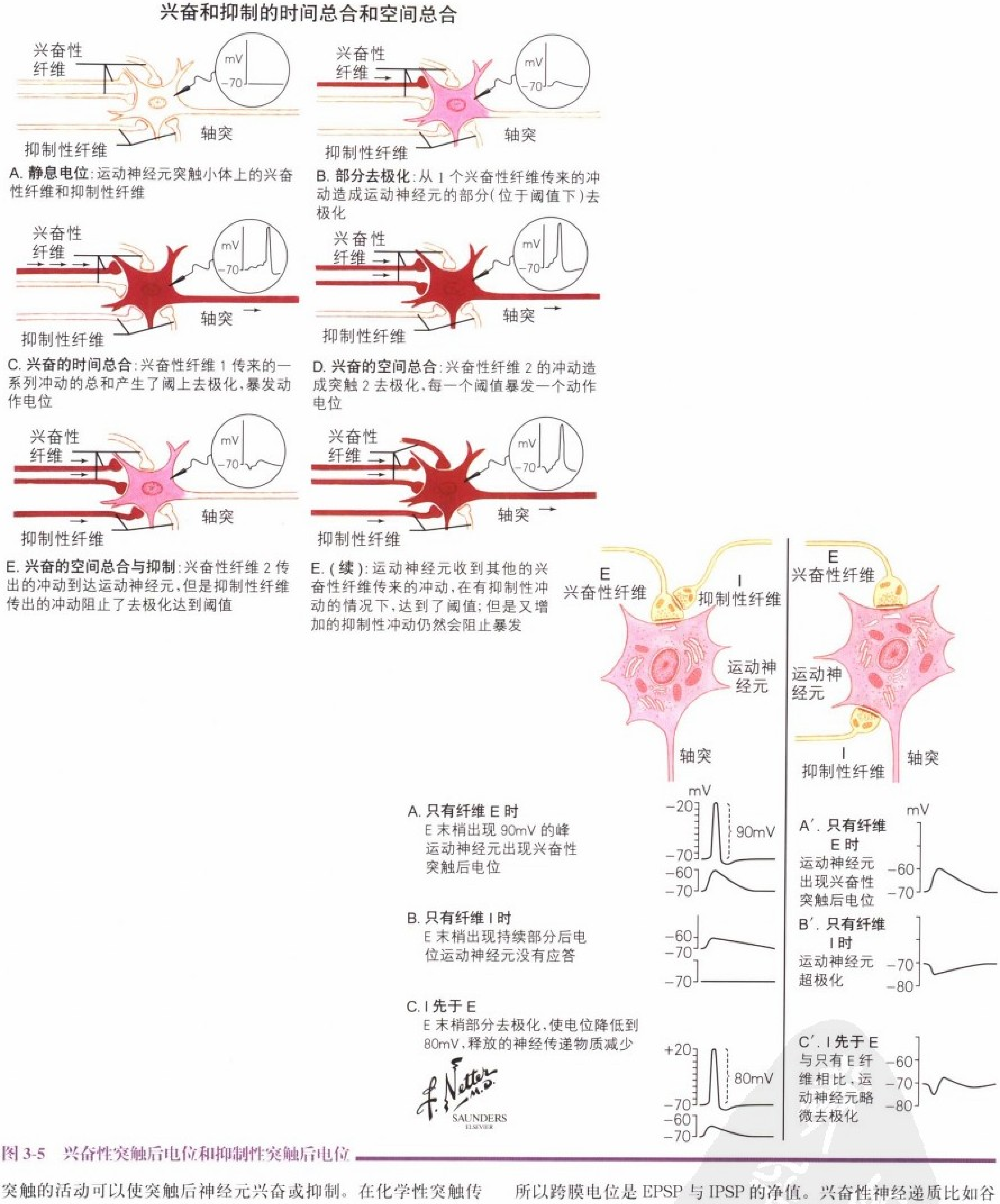


图 3-5　兴奋性突触后电位和抑制性突触后电位

突触的活动可以使突触后神经元兴奋或抑制。在化学性突触传递中，神经递质改变了突触后膜的离子通透性。Na^+ 通透性增加，产生兴奋；K^+ 和 Cl^- 通透性增加，产生抑制。前一个表明的是去极化时跨膜电位的变化（EPSP），后一个表明的是超极化时的变化（IPSP）。每一个神经元可接受许多来自不同神经元的突触联系，所以跨膜电位是 EPSP 与 IPSP 的净值。兴奋性神经递质比如谷氨酸和天冬氨酸产生 EPSP；抑制性神经递质如 GABA 和色氨酸产生 IPSP。能够提高谷氨酸或天冬氨酸作用的药物（或者提高 EPSP）对中枢神经系统产生兴奋作用；能够提高 GABA 或色氨酸作用的药物（或者提高 IPSP）对中枢神经系统产生抑制作用。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

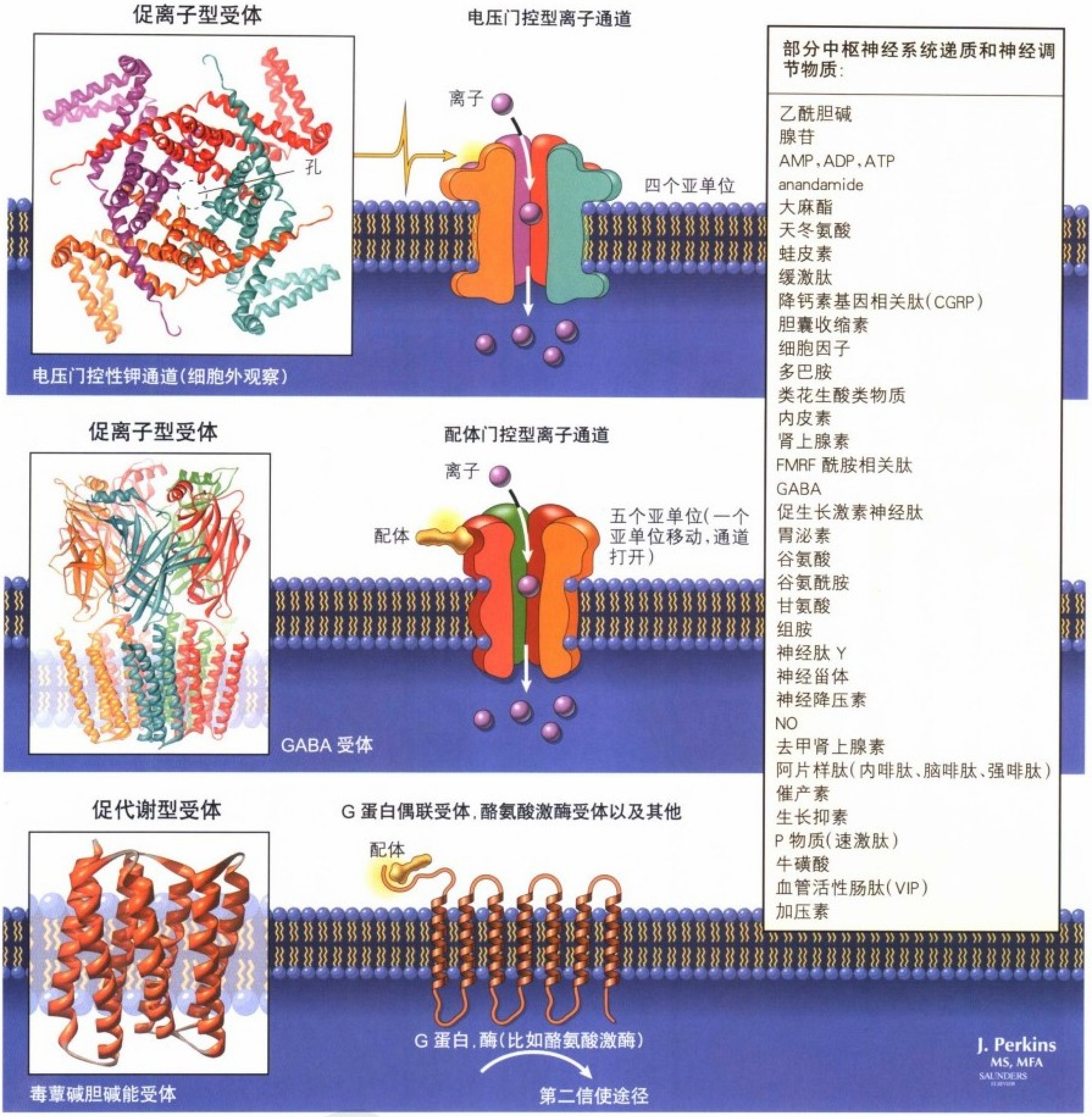


图 3-6　中枢神经系统的神经递质、受体和药物靶点

中枢神经系统内的许多物质能够调控神经递质。乙酰胆碱和去甲肾上腺素(NE),主要位于外周神经系统,但是对中枢神经系统也有作用。多巴胺和 5-羟色胺以及肽类(如内啡肽),主要位于中枢神经系统,对中枢神经系统的功能调节非常重要。神经递质发挥作用的通路和周围神经系统递质类似:促离子型,包括电压门控型离子通道(对膜电位的变化起反应)和配体门控型离子通道(通过配体(如神经递质或药物)改变膜的离子透过性);促代谢型受体包括 G 蛋白偶联受体,通过第二信使途径,影响离子通道或生化反应。药物能够影响神经传递的不同位点,包括神经递质合成、储存和释放;受体的激活和抑制;突触内神经递质的代谢或重摄取以及第二信使途径。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

部分镇静催眠药

分类	药物	分类	药物	分类	药物
醇类	乙醇	苯二氮䓬类	阿普唑仑	羟基甲酸酯类	甲丙氨酯
	水合氯醛		甲氨二氮䓬		
巴比妥类	异戊巴比妥		氯氮䓬	其他	丁螺环酮
	阿普比妥		地西泮		扎来普隆
	N-甲基苯比妥		氟西泮		佐匹克隆
	戊巴比妥		劳拉西泮		
	苯巴比妥		奥沙西泮		
	司可巴比妥		普拉西泮		
	硫喷妥钠		替马西泮		
			三唑仑		

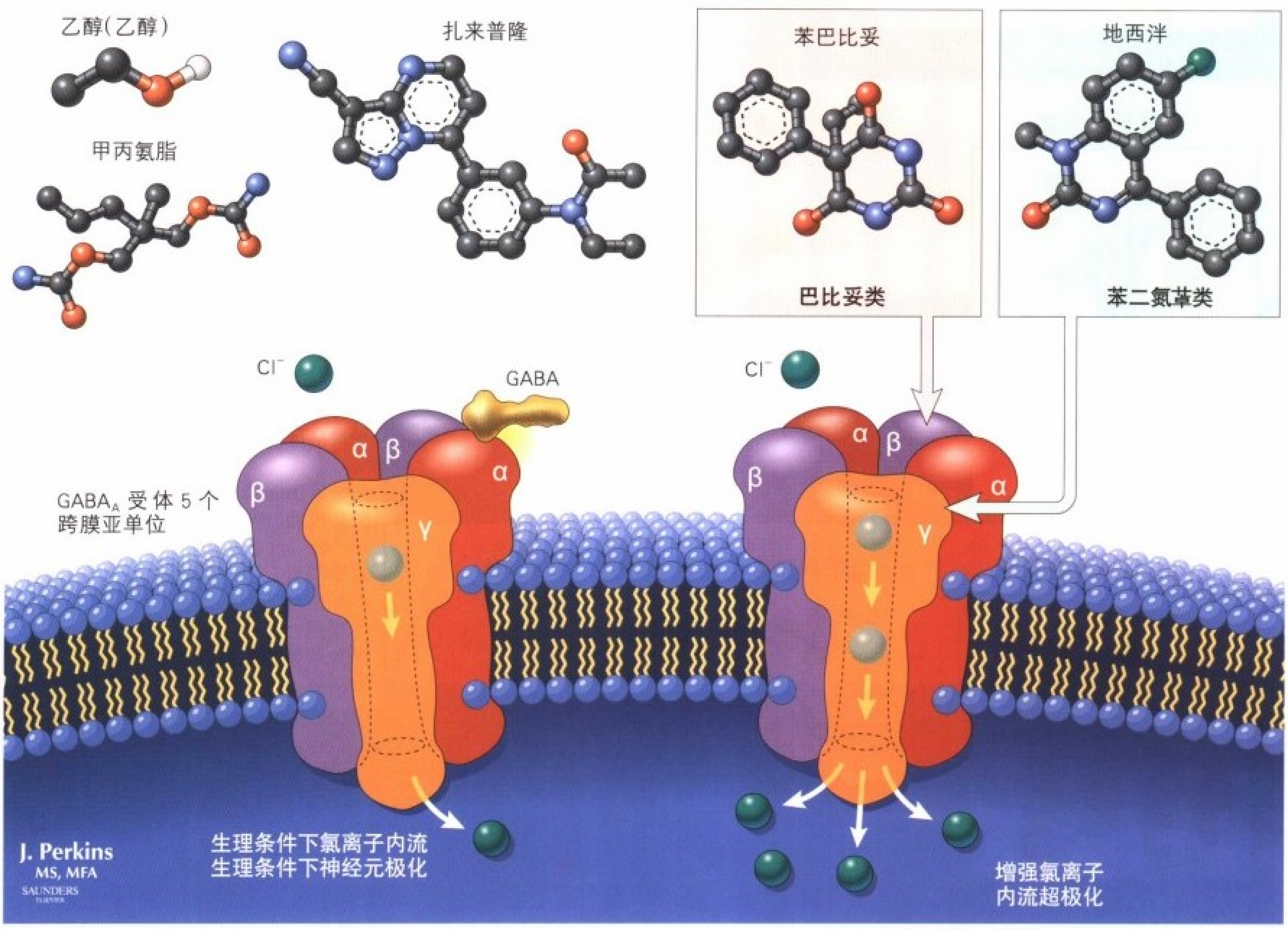


图 3-7　GABA$_A$ 受体复合物和镇静催眠药

许多中枢神经系统的抑制剂，包括醛类、巴比妥类、苯二氮䓬类和羟基甲酸酯类，都能够产生镇静(减少焦虑)或催眠作用。镇静催眠药的化学结构不同，但是都能够通过使 GABA$_A$ 受体复合物(一种异低聚物糖蛋白，由五个或更多的跨膜亚单位组成)控制的氯离子通道开放，增加 Cl^- 内流。不同数量的亚单位组成不同的受体亚型。GABA 与 α 亚单位或者 β 亚单位结合后，增加氯离子内流。氯离子内流使神经细胞发生超极化，产生中枢性神经抑制作用(兴奋性突触后电位)。苯巴比妥类抑制神经元高频放电，延长 GABA 介导的离子通道的开放时间。苯二氮䓬类(见图 3-9)与受体复合物上特异位点结合后，增加 GABA 介导的离子通道的开放频率。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

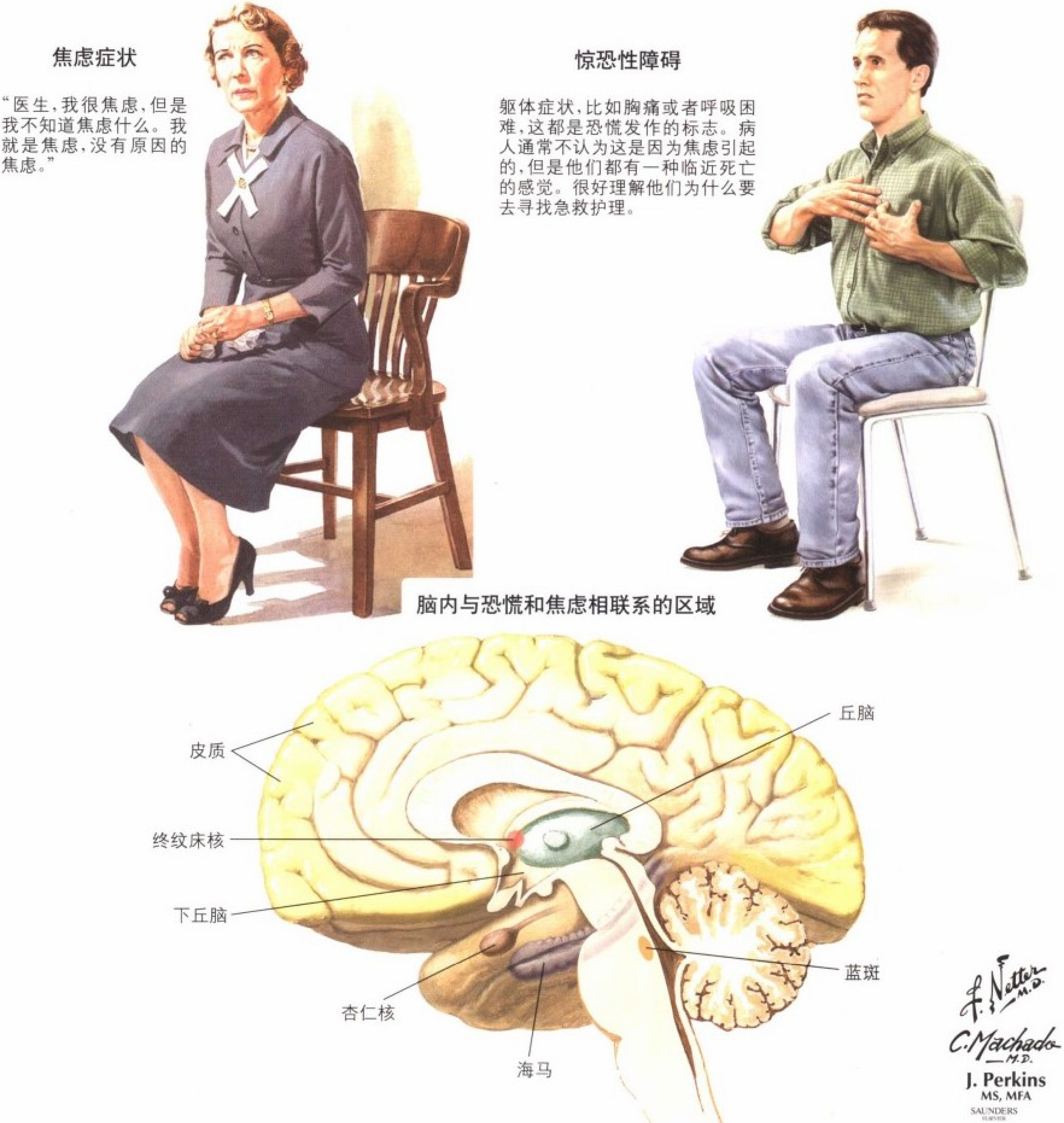


图 3-8 临床焦虑症

每个人都经历过焦虑。临床焦虑症是指对实际存在的或感觉的刺激所引起的紧张或焦虑的反复发作。焦虑的原因可能是不明显的或者可能不是外因引起的；有假说认为这也可能是因为潜在的生化缺陷和遗传易感。临床焦虑症，不论是慢性的还是急性，都能够引起一系列的身体异常，妨碍正常的生理功能，影响生活质量。女性的发生率大约是男性的 2 倍，但也可能是对女性报道较多的缘故。发病通常是在 20 岁和 30 岁左右。内在因素和外在因素都能促使它的发作。常见的成人焦虑障碍包括泛化性焦虑症、社交恐怖症、强迫性神经失调、惊恐性障碍和创伤后应激障碍。治疗焦虑障碍的药物，即抗焦虑药，有苯二氮䓬类和丁螺环酮。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

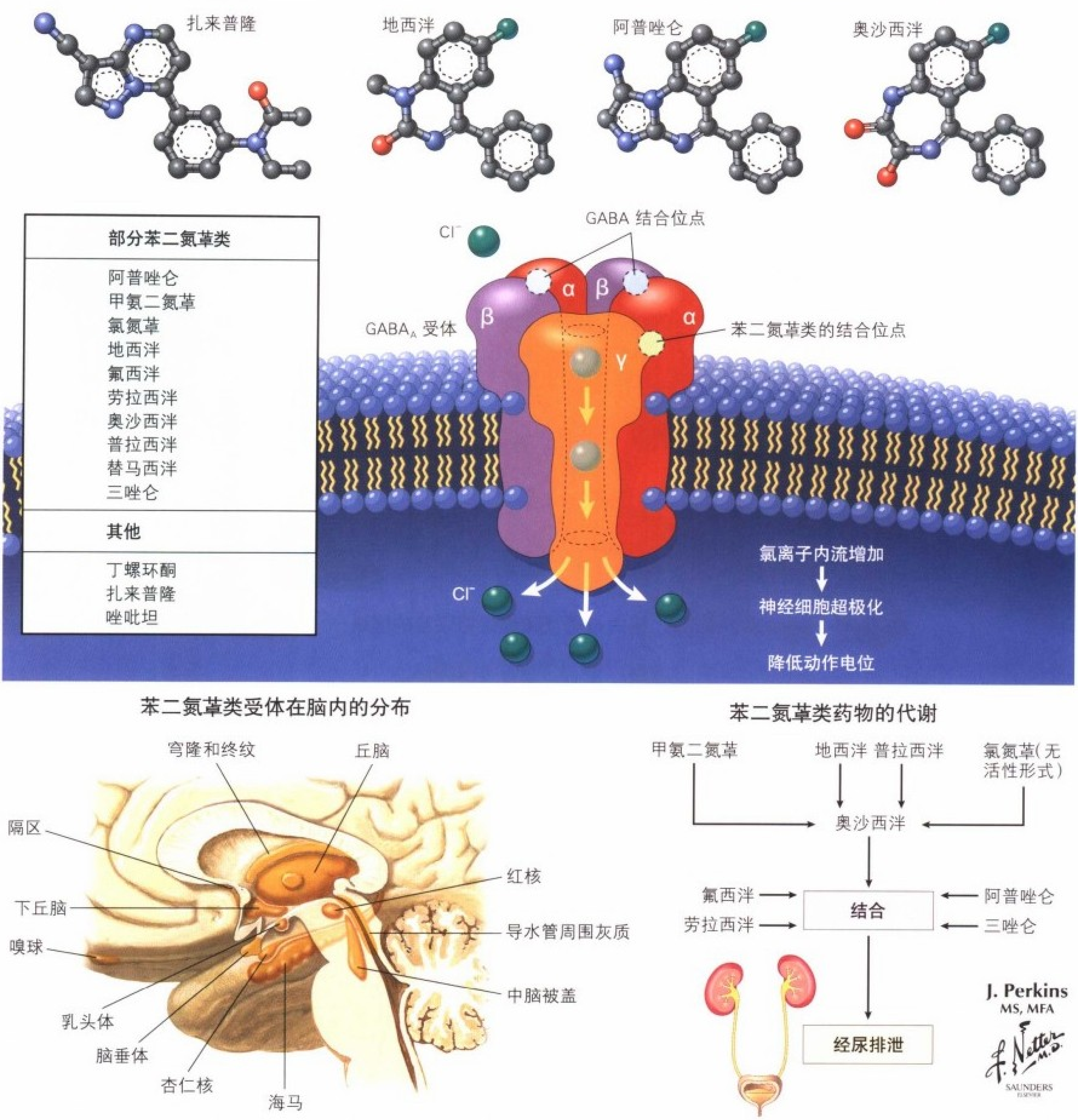
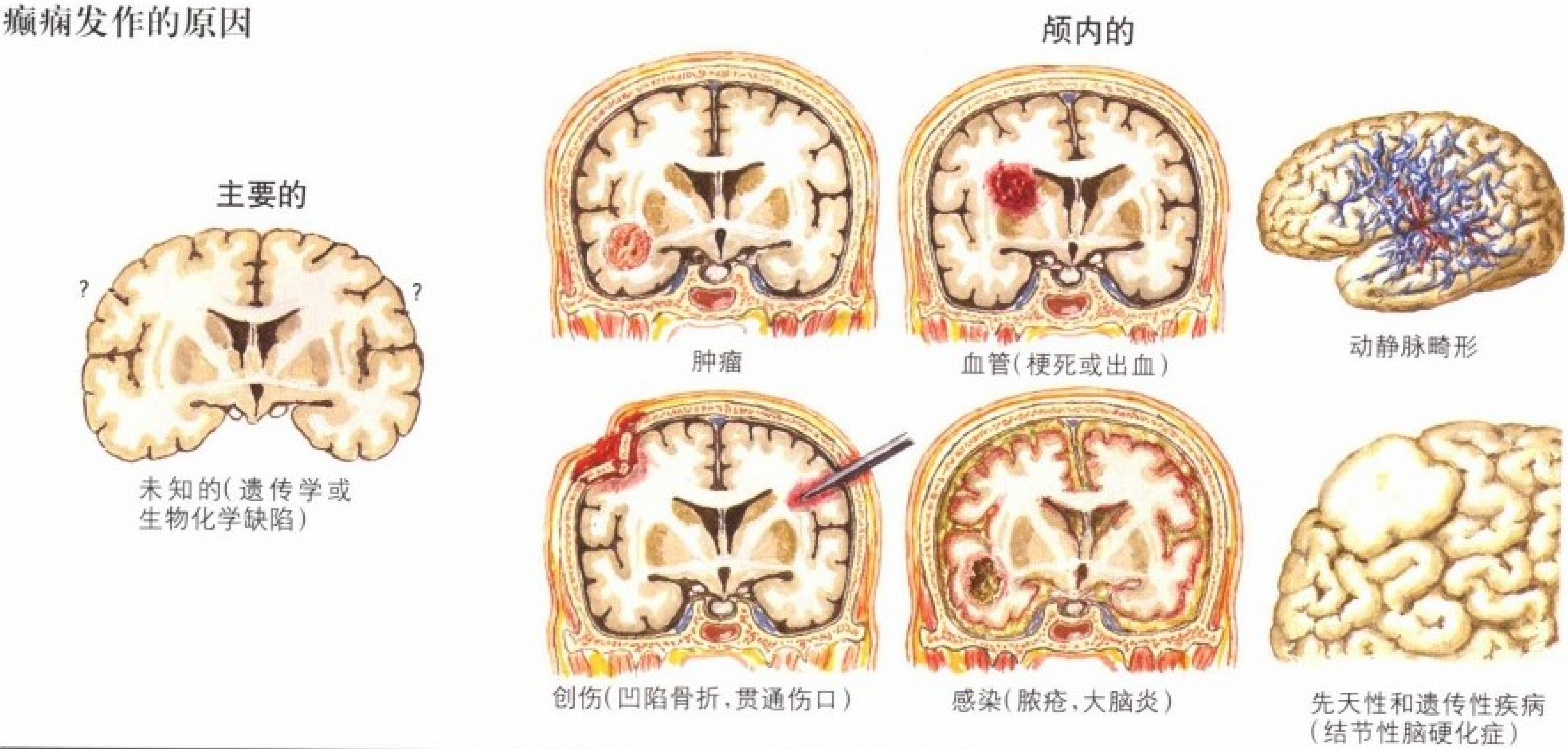


图 3-9 抗焦虑药

抗焦虑药主要由两类组成:苯二氮䓬类和其他类(丁螺环酮、扎来普隆、唑吡坦)。苯二氮䓬类依据作用时间、持续时间、代谢和副作用的不同再细分为亚类。苯二氮䓬类药物穿过血脑屏障后,与 GABA$_A$ 受体复合物特异性结合,GABA$_A$ 受体在脑内很多区域都存在。它与 GABA 在受体上的结合位点不同,但结合后,能促进 GABA 作用。相对于巴比妥类药物,苯二氮䓬类则更加安全,前者大多已停止使用。苯二氮䓬类副作用包括药物依赖、共济失调和困倦。地西泮、甲氨二氮䓬、普拉西泮以及氯氮䓬(作为一个前药)经由肝脏代谢成奥沙西泮。阿普唑仑、氟西泮、劳拉西泮和三唑仑与葡萄糖醛酸结合后,经肾排出。唑吡坦和扎来普隆药理性质相似,但化学性质不同。丁螺环酮(氮杂螺酮类药物)作用于 5-HT$_{1A}$ 受体。与前面介绍的药物相比,这些药物的副作用低,药物滥用的可能性小。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com



治疗药物	作用机制
强直阵挛性癫痫发作和部分性发作	
卡马西平	阻断神经细胞膜上电压门控型 Na^+ 通道,延长神经元不应期
扑米酮	与苯巴比妥结构类似,在体内转化成苯巴比妥(见下)
丙戊酸	阻断神经细胞膜上电压门控型 Na^+ 通道,延长神经元不应期(高剂量下);抑制 T 型 Ca^{2+} 通道,尤其是丘脑上的 Ca^{2+} 通道;增加 K^+ 流入
癫痫小发作	
乙琥胺	抑制 T 型 Ca^{2+} 通道,尤其是丘脑上的 Ca^{2+} 通道
丙戊酸	阻断神经细胞膜上电压门控型 Na^+ 通道,延长神经元不应期(高剂量下);抑制 T 型 Ca^{2+} 通道,尤其是丘脑上的 Ca^{2+} 通道;增加 K^+ 流入
氯硝西泮	变构调节 GABA 与 $GABA_A$ 受体的作用,增加 Cl^- 通道的开放频率,使神经元发生超极化
癫痫持续状态	
地西泮,劳拉西泮	变构调节 GABA 与 $GABA_A$ 受体的作用,增加 Cl^- 通道的开放频率,使神经元发生超极化
附加药物	
非氨脂,加巴喷丁	不明确
拉莫三嗪	阻断神经细胞膜上电压门控型 Na^+ 通道,延长神经元不应期
苯巴比妥	阻断神经细胞膜上电压门控型 Na^+ 通道,延长神经元不应期(高剂量下);可能是 Glu 受体拮抗剂
硫甲宾	抑制 GABA 运输体,增加突触内 GABA 水平
托吡酯	可能是 Glu 受体拮抗剂;阻断 Na^+ 通道,提高 GABA
氨己烯酸	不可逆地阻断 GABA 转氨酶(终止 GABA 作用的酶类),从而提高 GABA 含量

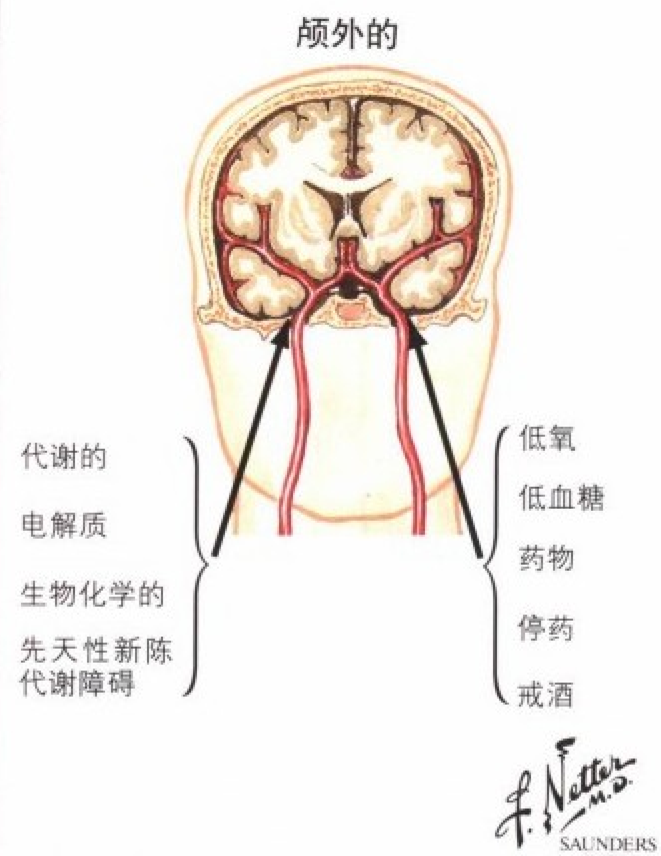


图 3-10　癫痫发作的原因和治疗

癫痫发作由多种原因引起,包括内在因素(颅内的)和外在因素(颅外的)。但是,多数癫痫发作是自发性的。内在原因有先天性缺陷、先天性新陈代谢障碍、感染、肿块、高热、颅内出血以及恶性肿瘤。外在因素有代谢紊乱、电解质紊乱、其他生物化学紊乱、低氧、低血糖以及超量服用药物或骤然停药。美国 80 岁的老人中,大概 10% 患有癫痫发作。癫痫是一种重复性、突发性的癫痫发作,发病率达到总人数的 1%。因此,对这种癫痫的药物治疗应该具有针对性。现有大多数抗癫痫的药物,其主要作用机制是作用于电压门控性离子通道,抑制或兴奋特异性的神经递质。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

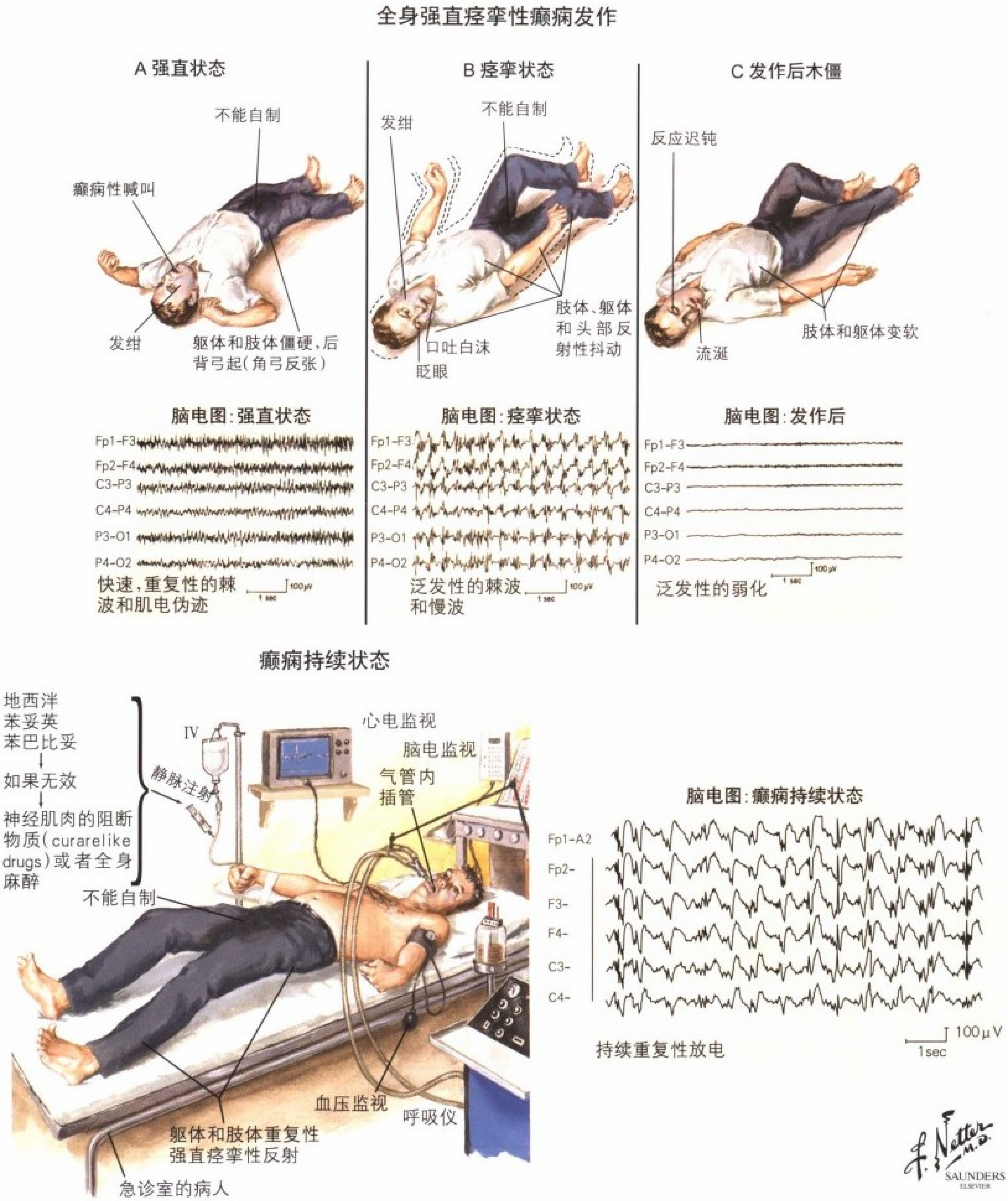


图 3-11 癫痫：全身发作和癫痫持续状态

全身强直痉挛性癫痫发作（癫痫大发作）是一种最常见的全身性癫痫发作。癫痫发作开始时肢体强直变硬，背部弓起，然后肢体、躯体和头部的肌肉同时出现痉挛，伴有咬舌和行为不能自制。发作后，出现昏睡、意识错乱和定向障碍。癫痫持续发生，就成为癫痫持续状态。全身强直痉挛性癫痫发作是一种威胁生命的急症，多数情况下需要静脉滴注来控制。治疗强直痉挛性癫痫（和部分性癫痫）的药物有卡马西平、苯妥英、丙戊酸和扑米酮。治疗癫痫持续状态的药物包括地西泮和劳拉西泮。副作用有镇静、意识错乱、肝毒性，此外还能够出现药物的相互作用。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

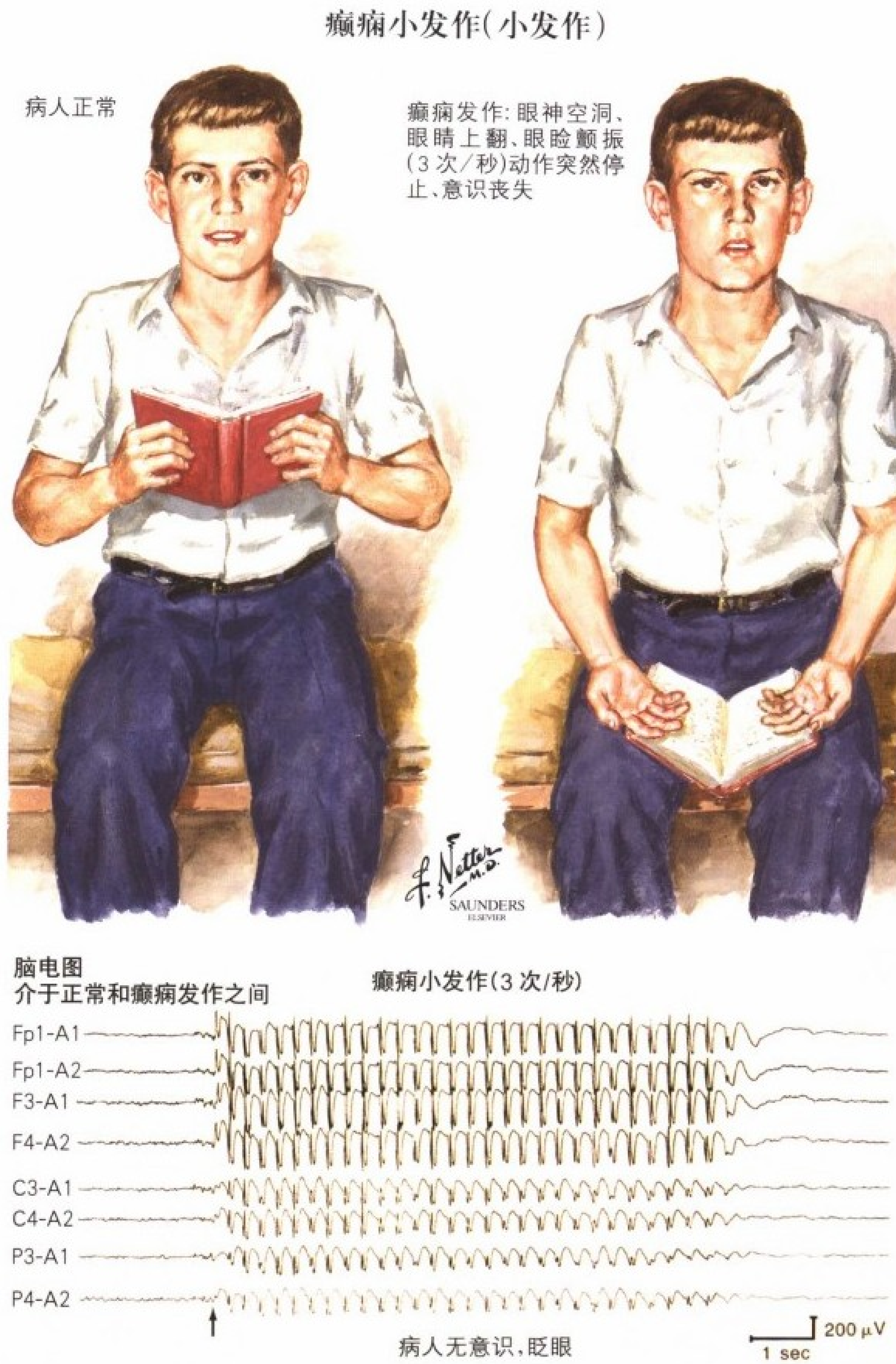


图 3-12 癫痫:部分性发作和癫痫小发作

部分性癫痫起始仅限于大脑的某一部分,可能会影响附近脑区的功能,从涉及运动、意识到复杂的、重复的、无意识的、非直接的、不恰当的运动活动。病人对这种自发性的动作没有意识。这些症状往往揭示了受影响的脑区的功能。发作后,常发生意识混乱和定向障碍。治疗这类癫痫的药物有卡马西平、苯妥英、丙戊酸和扑米酮。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

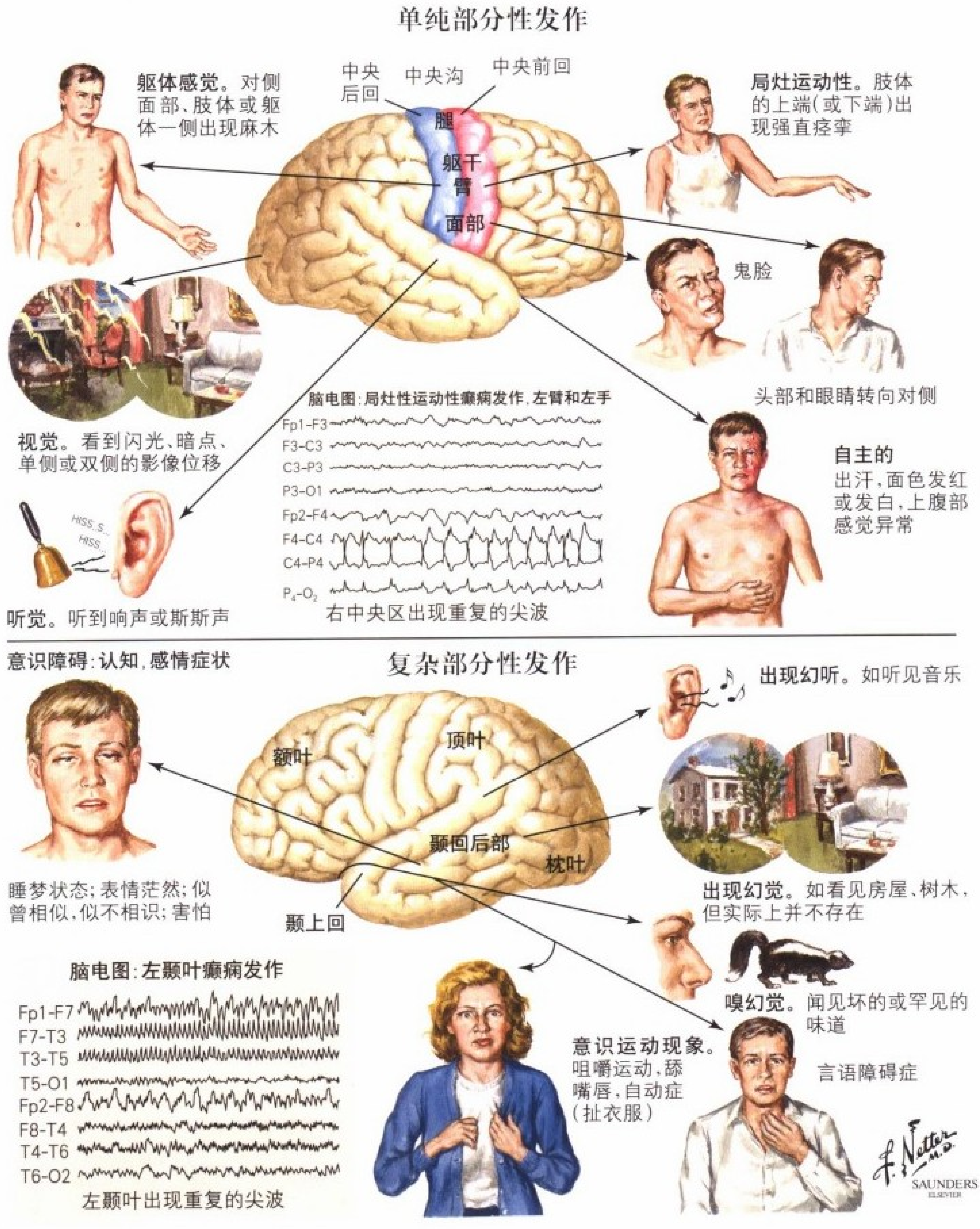


图 3-12　癫痫:部分性发作和癫痫小发作(续)

癫痫小发作的特点是周期性地出现眼神空洞或意识丧失,突然发作和突然停止,一次发作持续约 20s,每天大概发生数百次。病人清醒后对发作无记忆。这种癫痫发作在小孩中很常见,这类儿童到青春期则生长过度,学习成绩下降。治疗药物有乙琥胺、丙戊酸和氯硝西泮。副作用有镇静、白细胞减少和肝衰竭。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com



图 3-13　临床抑郁症

临床抑郁症（内源性的）是一种异质性的生理心理紊乱，伴有遗传缺陷，任何时候都可能发作，与应激源没有明显关系。这种疾病必须治疗，因为大概15%抑郁症患者有自杀倾向。重度状态（严重抑郁）和轻度状态（精神抑郁）同时存在。研究表明临床抑郁症可能与体内中枢神经系统单胺类（5-羟色胺或去甲肾上腺素）平衡失调有关，由此提出了单胺假说。根据抗抑郁药的作用机制或化学结构将其分类。三环类抗抑郁药和杂环类抗抑郁药非选择性抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素摄取。选择性5-羟色胺再吸收抑制剂通过细胞色素P-450途径促进了药物代谢。单胺氧化酶抑制药抑制了单胺的代谢。副作用（如躁狂、兴奋和血清素综合症）和药物相互作用（单胺氧化酶抑制剂和三环类或选择性5-羟色胺再吸收抑制剂）都可能发生。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

部分抗抑郁药					
分类	药物	作用机制	分类	药物	作用机制
三环类	阿米替林 氯米帕明 地昔帕明 多塞平 米帕明 去甲替林 普罗替林	非选择性抑制 5-HT 和 NE 再摄取	杂环类	阿莫沙平 丁氨苯丙酮 麦普替林 米氮平 奈法唑酮 曲唑酮 文拉法辛	非选择性抑制 5-HT 和 NE 再摄取
选择性 5-HT 再摄取抑制剂	西酞普兰 氟西汀 氟伏沙明 帕罗西汀 舍曲林	选择性抑制 5-HT 再摄取	单胺氧化酶抑制药	苯乙肼 反苯环丙胺	抑制单胺代谢

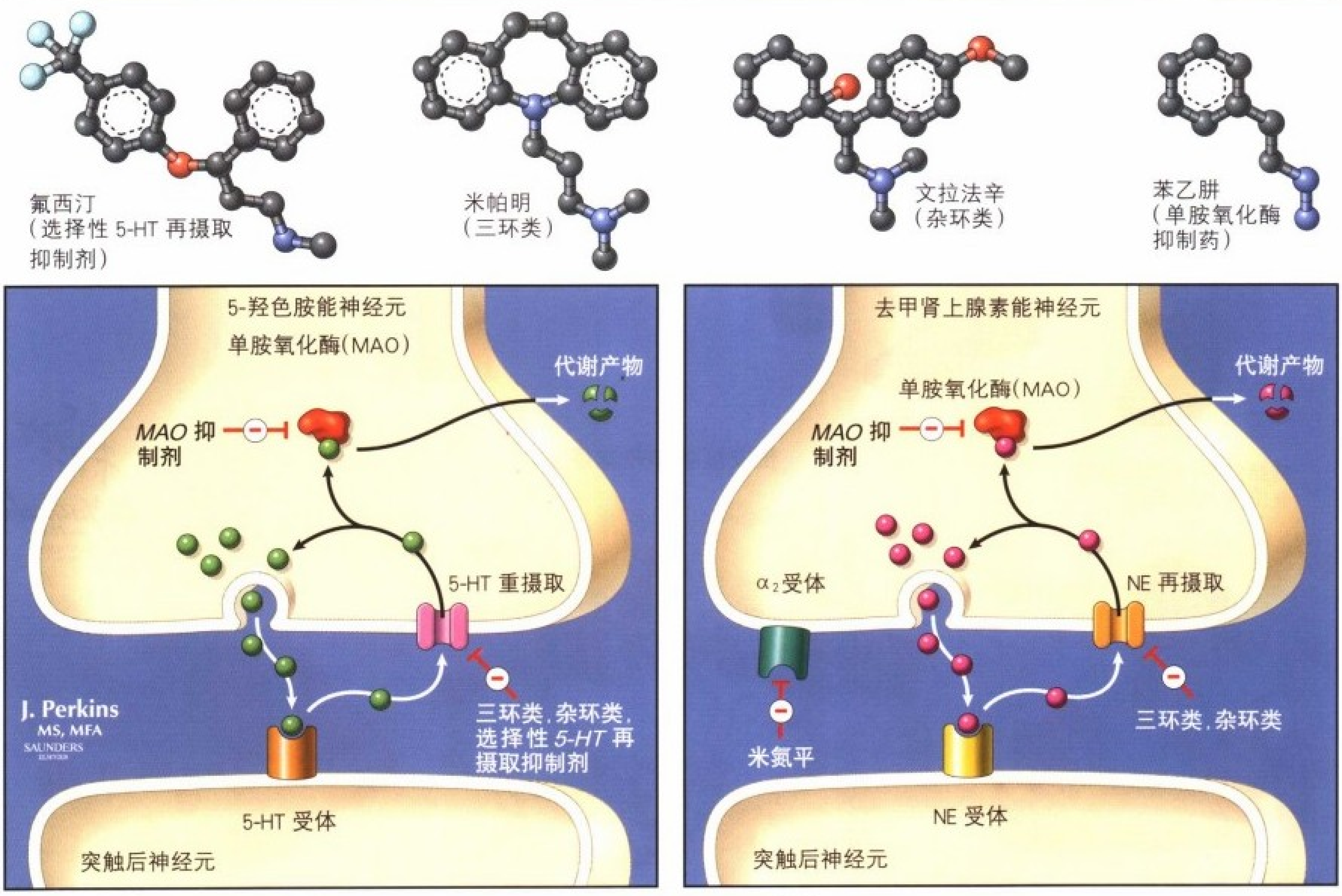


图 3-14　抗抑郁药:作用机制

大多数抗抑郁药物主要是增强内源性单胺神经递质的作用,但不是直接作用于 5-HT 受体或 NE 受体,而是通过抑制其代谢或清除突触的神经递质来起作用。突触间隙 5-HT 或 NE 增加后,就能够减轻抑郁症症状。5-HT 的增加比 NE 增加更加重要,因此选择性 5-HT 再摄取抑制剂非常常用。MAOIs 抑制 5-HT 和 NE 的代谢,从而提高了单胺水平。新出现的药物其作用机制包括直接与 5-HT 受体亚型或 NE 受体亚型结合(如抑制突触前膜 α_2 受体,刺激 NE 释放)。丁氨苯丙酮并不作用于 5-HT 或 NE,因此可能有其他的作用机制。抗抑郁药长期作用机制尚不太清楚。所以这些药物都对神经化学有影响,因此不可避免导致副作用(过度镇静或兴奋)。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

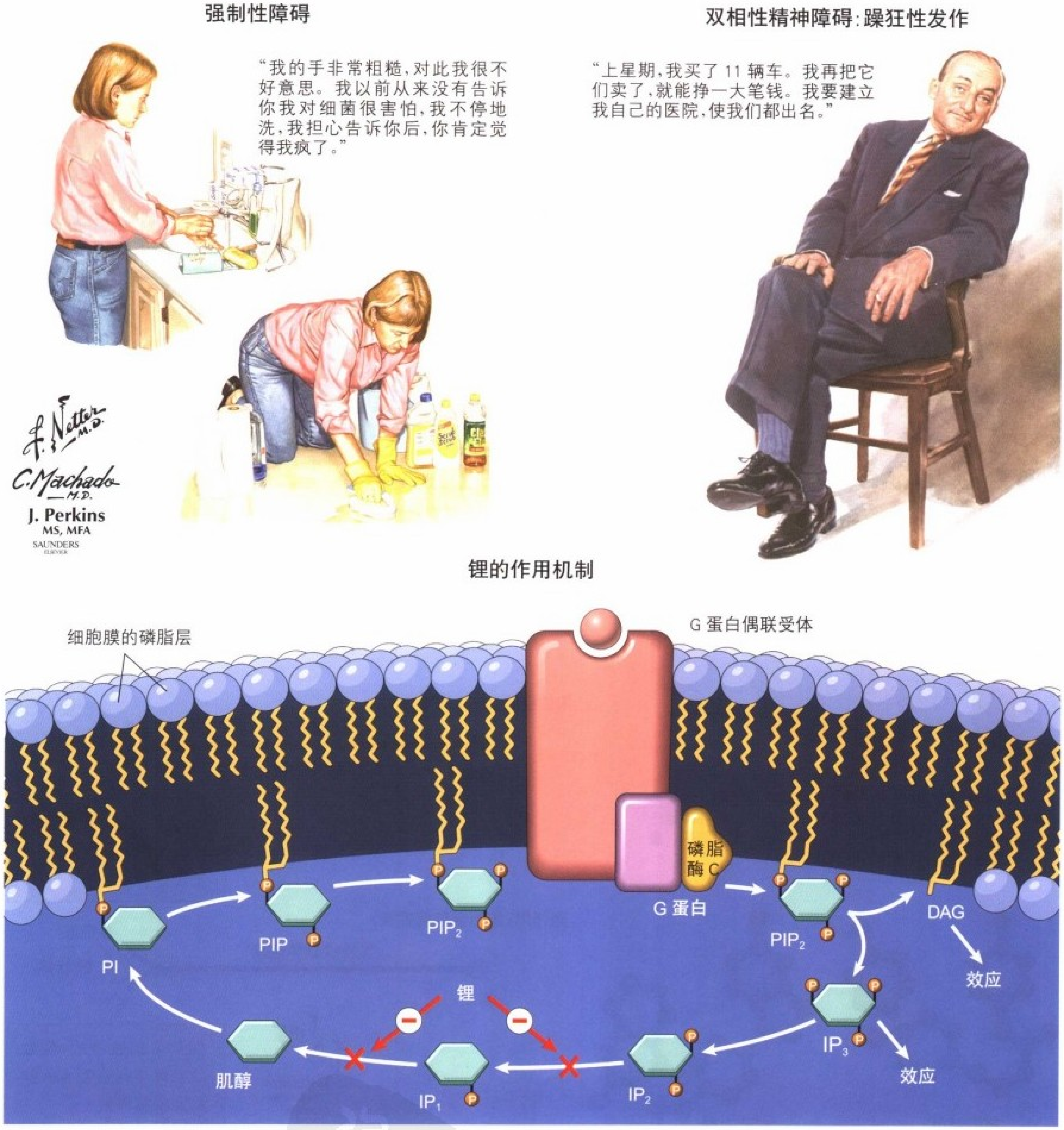


图 3-15　双相性精神障碍和强迫行为

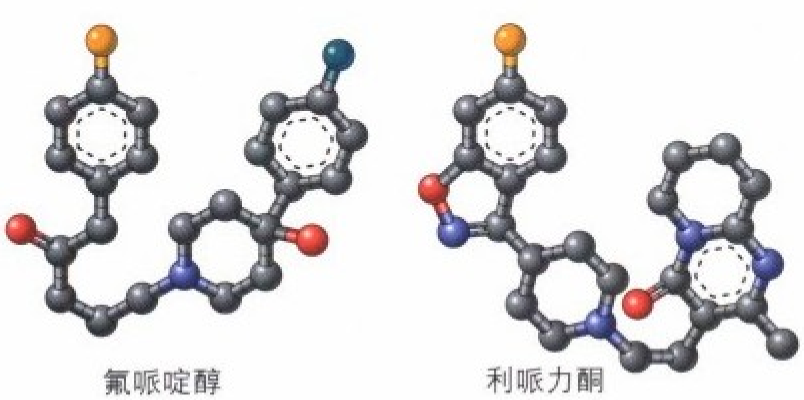
双相性精神障碍的特点是躁狂和抑郁两者交替发作。躁狂表现可能更多，使人身心受到摧残。治疗双相精神障碍通常采用锂治疗，它能通过胃肠道迅速吸收，分布到全身。锂通过抑制细胞内磷酸肌醇途径（包括肌酸三磷酸和甘油二酯）来降低神经元兴奋性。强迫行为影响社交和日常生活。至少 2% 的人群患有强制性障碍，男女比例相当，存在遗传缺陷。要用的药物有三环类药物氯米帕明和选择性 5-HT 再摄取抑制剂。其他药物，如三环类、锂、丁螺环酮、单胺拮抗剂（氟哌啶醇）、曲唑酮等常采用单独给药或结合给药。同时采用行为和精神治疗的效果最佳。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

精神分裂症



这位病人情感冷漠，这也是精神分裂症的常见表现。她看似对内在刺激有反应，比如出现幻听。除此之外，还有其他一些明显的阴性症状，包括快感缺失、动机缺乏、言语障碍。最后，还可能因为出现药源性帕金森综合征。



精神分裂症的神经元通路

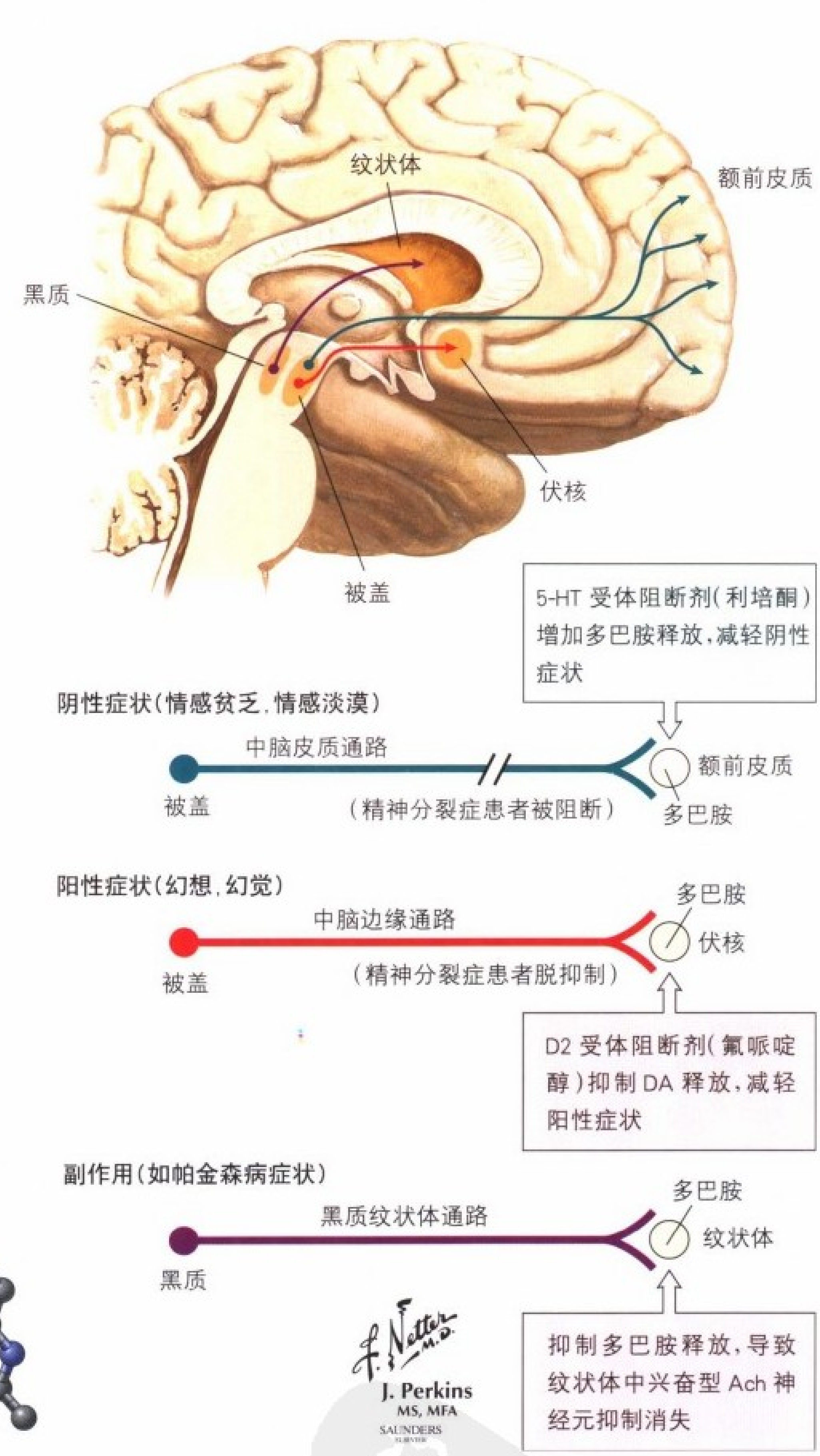


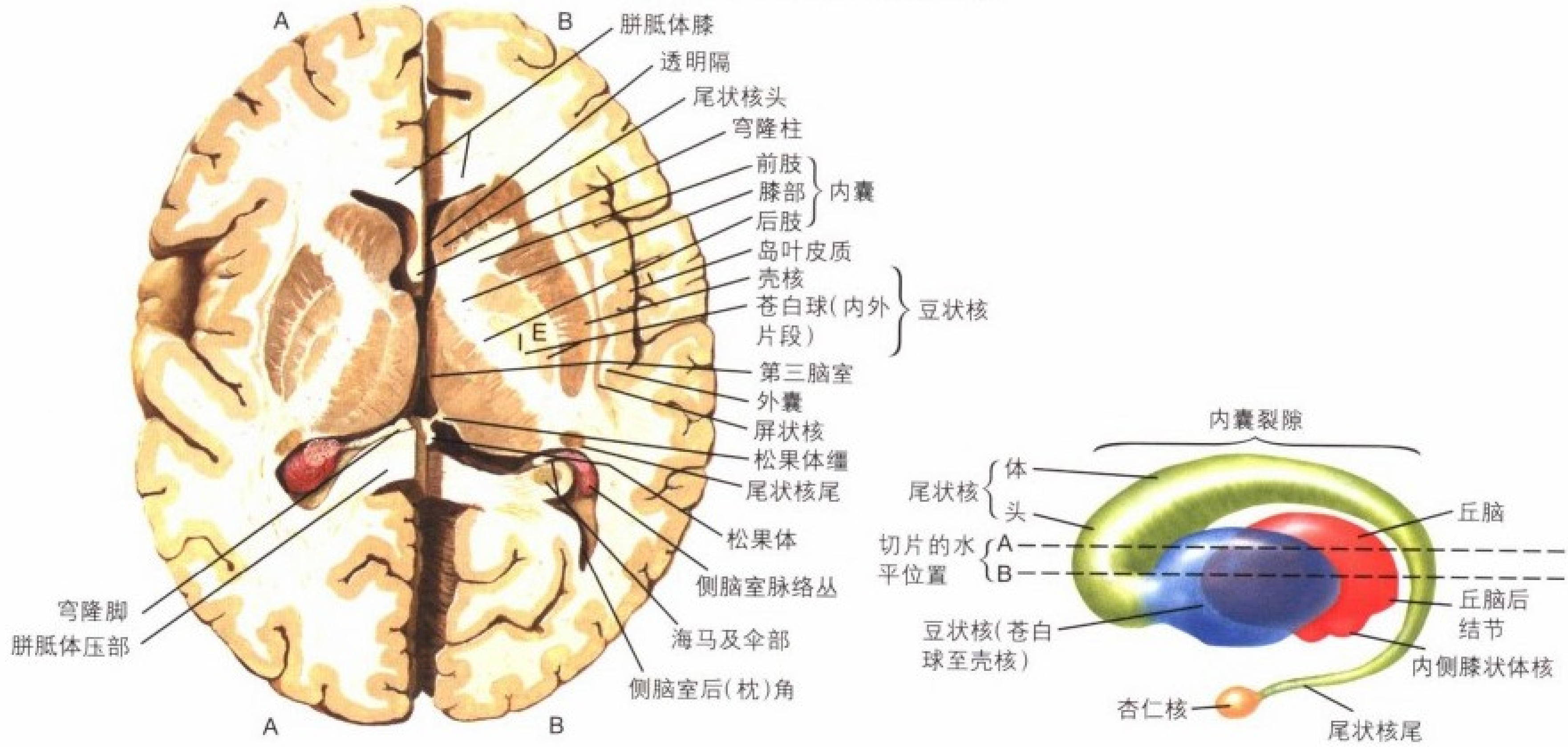
图 3-16　精神病和多巴胺途径

精神病是由多种原因引起的精神活动障碍，与现实生活失去联系。最常见的是精神分裂症，患者的感觉、思维、社交能力和意志都发生变化。发病率达到总人数的 10%，发病原因包括遗传因素以及环境因素。发病症状有阳性症状（如幻想、幻觉）或阴性症状（如情感贫乏、感情淡漠），还可能出现认知障碍。针对多巴胺、5-HT 和谷氨酸这些神经递质，开发出了以多巴胺系统，尤其是多巴胺 D2 受体拮抗剂为靶点的药物。常用的抗精神病药物（如氯丙嗪、氟哌啶醇）治疗阳性症状的效果好于阴性症状。对于阴性症状的治疗，最新的（非典型的）抗精神病药物（如氯氮平、利哌力酮）作用于其他受体，尤其是 5-HT 受体。神经病学症状（如张力障碍、帕金森症状）、抗胆碱能作用（如视力模糊）、抗肾上腺素能作用（如低血压）这些副作用都会发生。

（贺晓丽 译　杜冠华 校）

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

大脑水平切面示基底神经节



基底神经节的联系

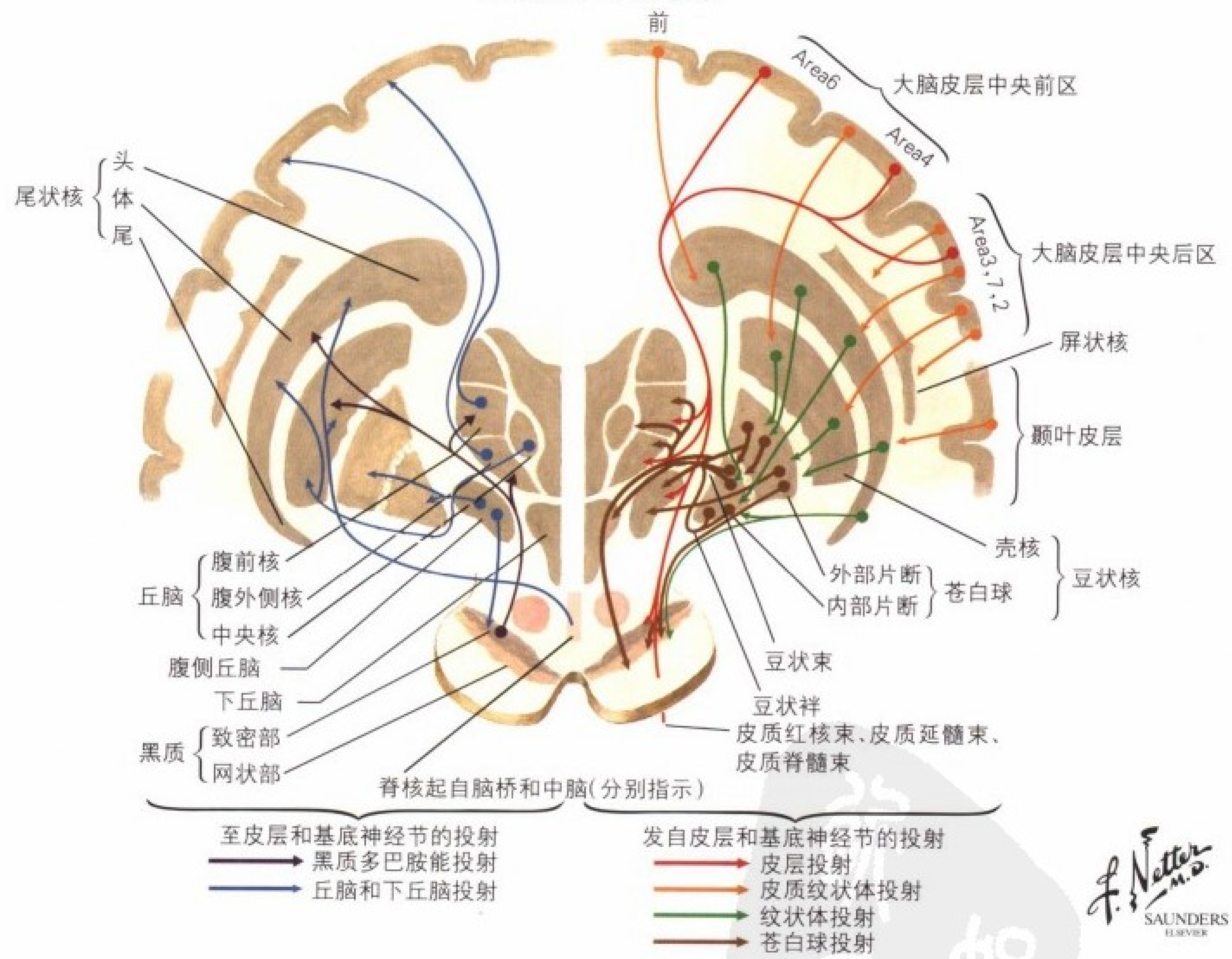


图 3-17　运动束，基底神经节和多巴胺通路

几种主要的神经束协调躯体的运动功能。一是锥体束，其直接的功能元件起自中央前回，经过内囊和中脑，终止于脊髓前角的运动神经元。锥体束外通路(即红核脊髓的、网状脊髓的、皮质网状的)对于运动控制也非常重要。基底神经节(包括尾状核，壳核，苍白球)是位于大脑皮层和丘脑之间的皮层下实质，与黑质一起参与协调运动功能。

PDG
我的博客 http://book-life.blog.163.com

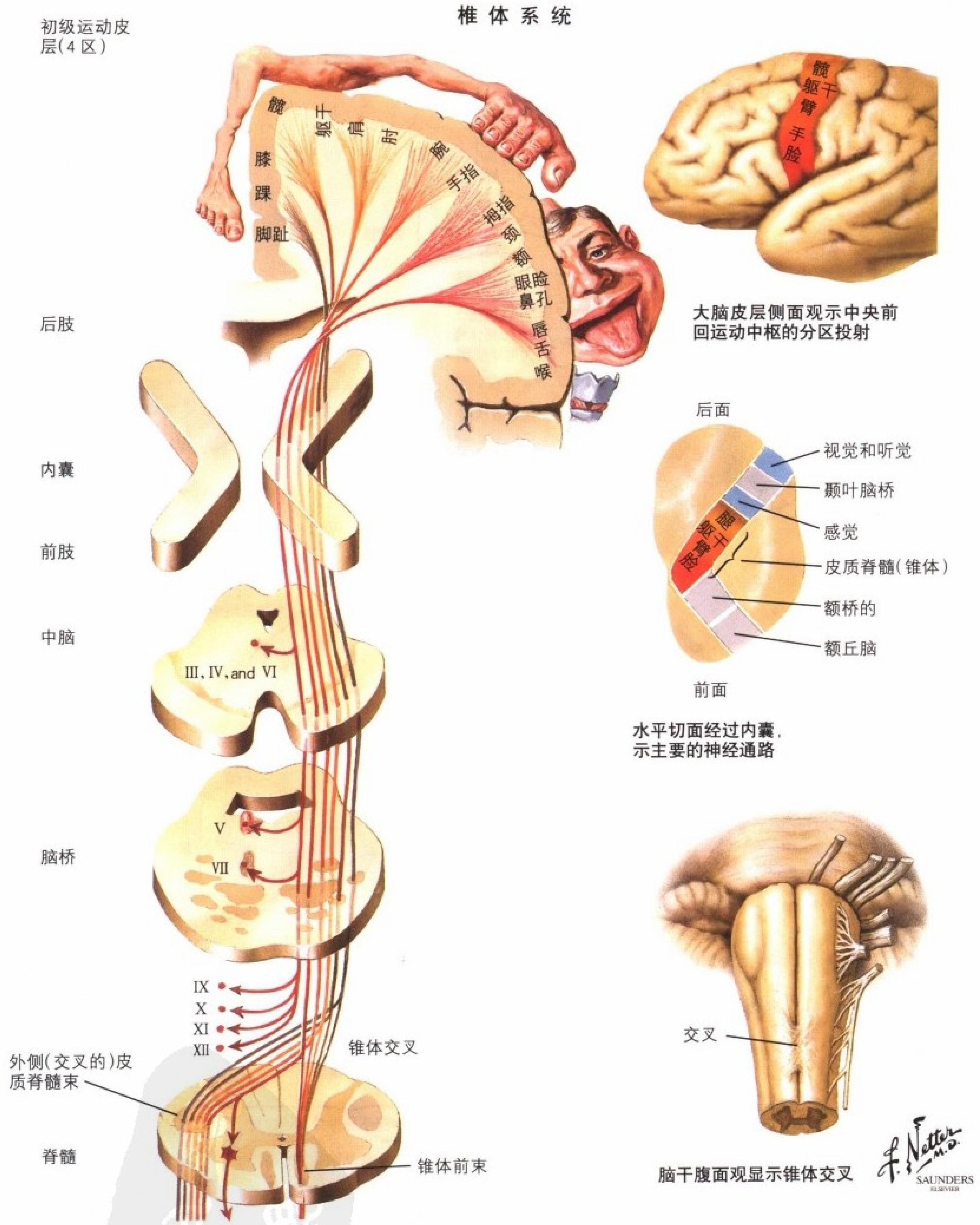


图 3-17　运动束、基底神经节和多巴胺通路(续)

黑质纹状体束是一个重要通路，起自黑质并与基底神经节和其它结构联合。黑质接收发自这些结构及其它结构的交互输入信息。黑质纹状体的传出路径是多巴胺能的；输入的信息发自包含 5-HT、GABA 及 P 物质的神经元，在这些通路中 P 物质的缺失会导致运动不协调或运动不能。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

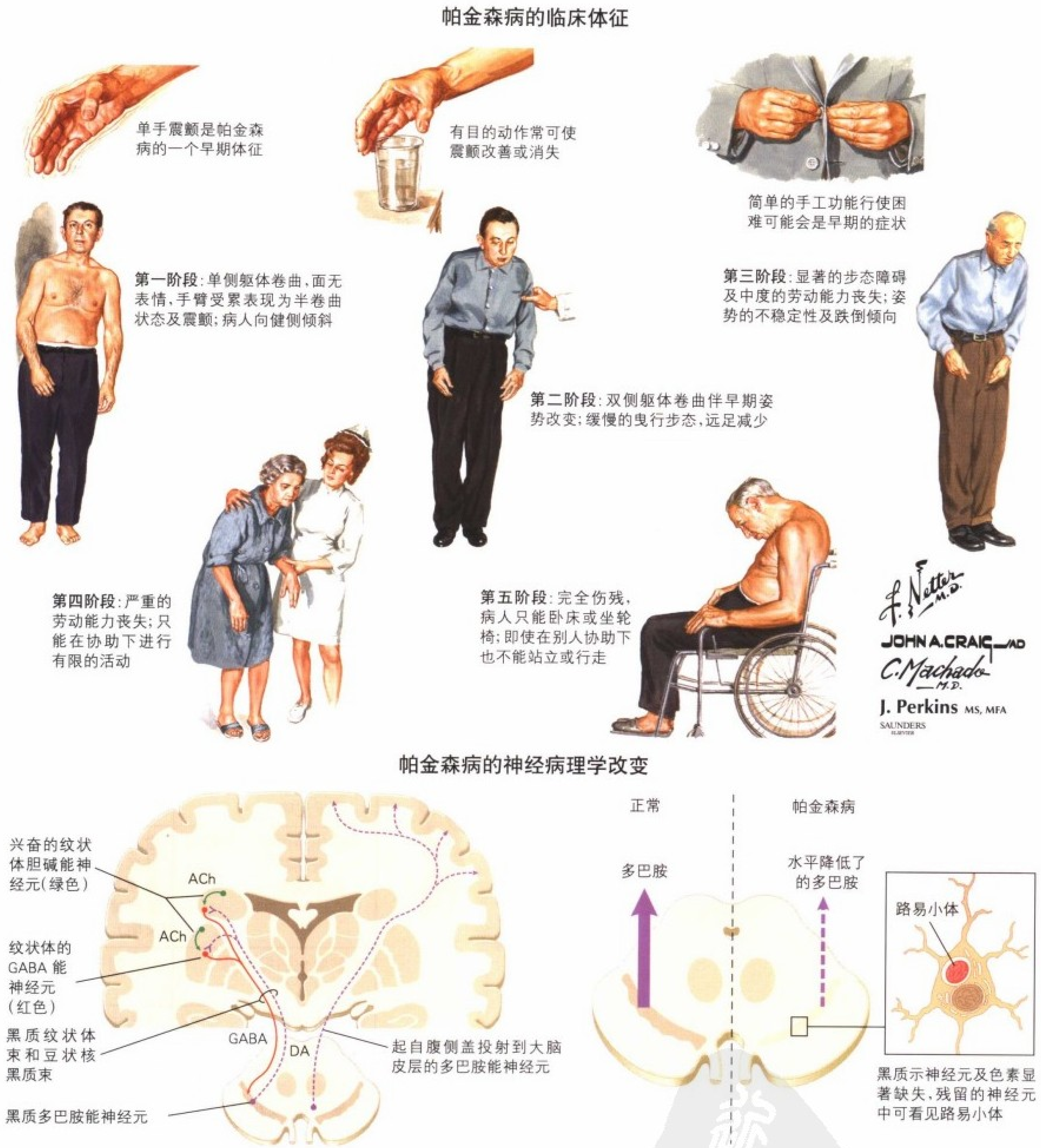
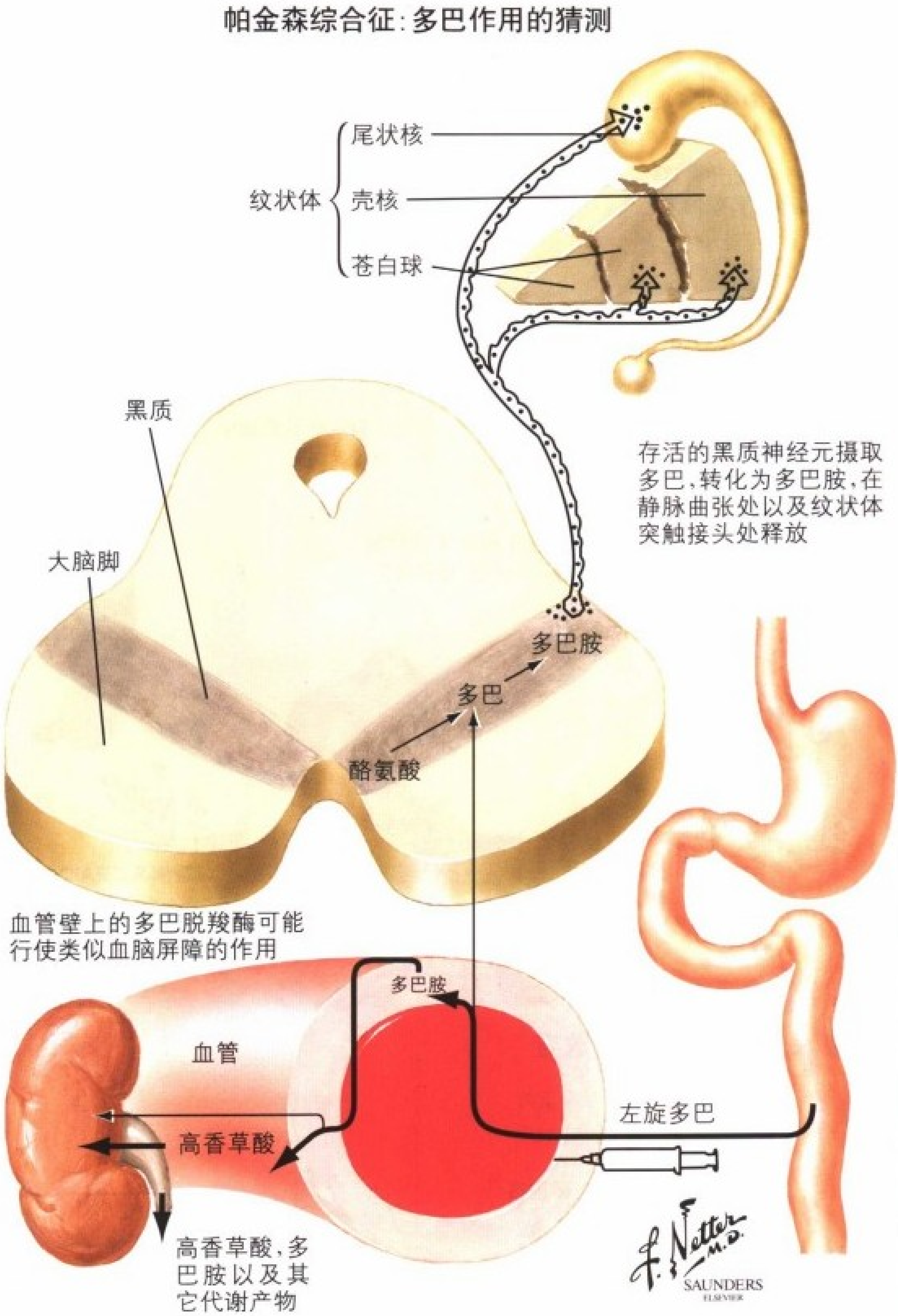


图 3-18　帕金森综合征：症状及功能缺陷

帕金森综合征是一种影响运动神经元控制的进行性的神经退行性疾病。主要的早期症状是在静止时震颤，缓慢晕动，肌肉强直，面无表情。若不进行治疗，会逐渐恶化，最终导致完全的运动不能及过早去世。在 65 岁以上老年人中患病率大约 2%。遗传素质有可能成为病因，但是环境因素（包括病毒感染及神经毒）或许也在发病过程中起作用。最明显的神经病理发现是黑质致密部多巴胺能神经元进行性的丢失。起自黑质的多巴胺能神经元投射与运动及认知功能缺陷相关。黑质纹状体束多巴胺能神经元的退行性改变导致多巴胺对纹状体 GABA 能神经元作用的抑制以及纹状体胆碱能神经元的过渡激活。药物如左旋多巴（增强多巴胺能活性）能够改善症状。

PDG
我的博客 http://book-life.blog.163.com



分类及药物	作用机制
多巴胺前体药物 左旋多巴 左旋多巴＋卡比多巴	迅速被多巴脱羧酶(卡比多巴可抑制此酶)转化为多巴胺
直接作用的多巴胺受体激动药 溴麦角环肽 培高利特 普拉克索 罗平尼咯	与多巴胺受体结合并模拟多巴胺的作用
间接作用的多巴胺受体激动药 金刚烷胺	增加多巴胺释放，降低多巴胺重摄取入黑质神经元的多巴胺能神经末梢(机制未明)
单胺氧化酶抑制剂 司来吉兰	只抑制B型同功酶
毒蕈碱拮抗剂 苯甲托品 二环己丙醇 邻甲苯海拉明 苯海索，安坦	作为抗胆碱能药物，具有中枢作用

图 3-19　帕金森综合征：左旋多巴，卡比多巴及其它药物

治疗目的是补充多巴胺，或者至少是重建多巴胺和乙酰胆碱对纹状体神经元作用的平衡。多巴胺不能穿过血脑屏障，因此其代谢前体左旋多巴被用作治疗药物。口服剂量的大部分被血管壁上的多巴脱羧酶迅速转化为多巴胺。大约1%至5%的药物透过血脑屏障，进入多巴胺能神经元的代谢途径，被转化为多巴胺。为增加进入大脑的左旋多巴的量，常与一种不易透过血脑屏障的多巴脱羧酶的抑制剂(如卡比多巴)同服，降低外周左旋多巴向多巴胺的转化，使更多的左旋多巴可以进入大脑。这类药物的副作用包括药物应用的起止效应、心律失常以及高血压。其它类型的治疗药物包括直接作用的多巴胺受体激动剂、多巴胺代谢抑制剂(如单胺氧化酶抑制剂)、抗胆碱能药物以及金刚烷胺。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

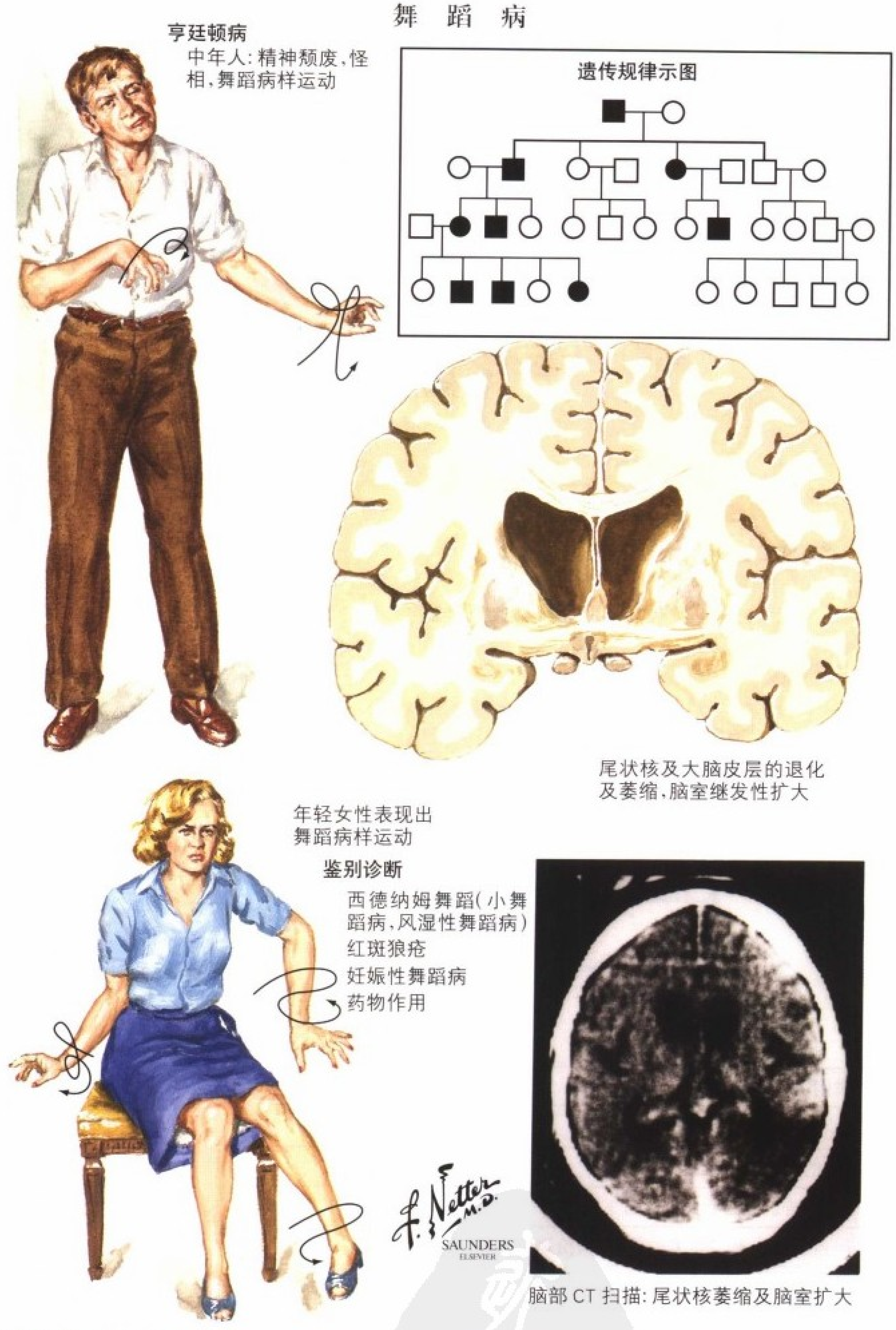
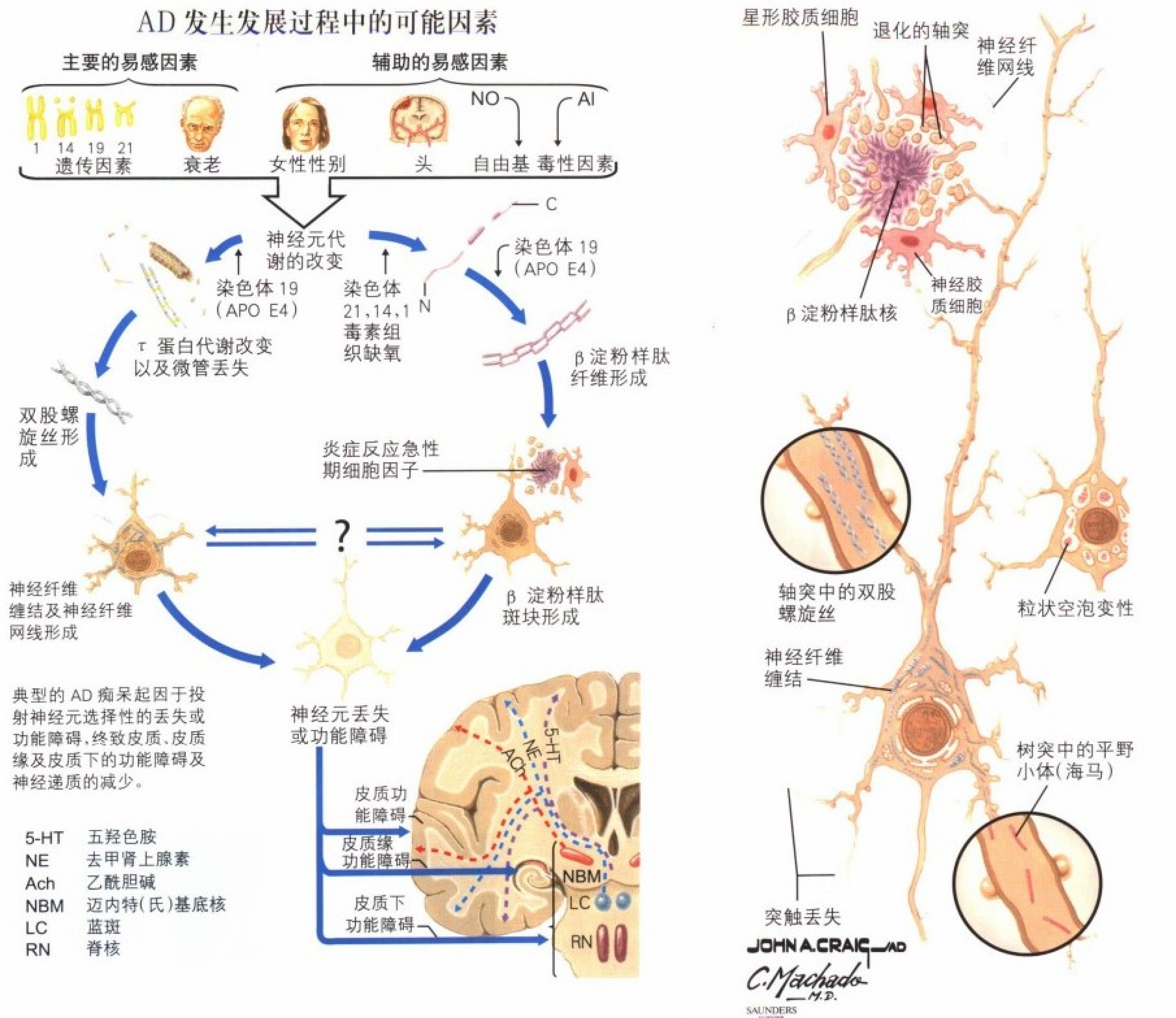


图 3-20　亨廷顿病及图雷特多综合征

多种类型的震颤（绕关节的节律性摆动）、抽搐（重复性的、突然的、协调的、异常的运动）以及舞蹈病（不规则的、不可预知的、不随意肌抽搐）是协调运动障碍的几种主要表现。抽动秽语综合征（图雷特多综合征，包括无意识的污言秽语）是一种不明原因的疾病。目前的治疗以氟哌啶醇及其它多巴胺 D_2 受体拮抗剂为主。亨廷顿病是一种显性遗传的疾病，以进行性的舞蹈病及痴呆为特征，伴随典型的成年起病及寿命缩短。病人基底神经节中 GABA 及乙酰胆碱和 GABA 合成酶不足。目前的治疗多应用胺类耗竭剂，如丁苯喹嗪、氟哌啶醇或其它多巴胺 D_2 受体拮抗剂。这类药物主要的副作用有高血压、抑郁、镇静作用、坐立不安、帕金森综合征。

我的博客 http://book-life.blog.163.com



时相与功能障碍	举例
早期	
记忆丢失	“我的支票簿在哪里？”
空间定向障碍	“你能告诉我去我的办公室怎么走吗？我忘记把地址记在哪儿了”
语言冗长	问自己的丈夫，“亲爱的约翰，请给那个帮我打理头发的女人打电话”
后期	穿着拖沓、行动迟缓、感情淡漠、混淆是非、辨不清方向、躯体佝偻
末期	卧床不起、身体僵硬、反应迟钝、几乎不能说话、不能自制

图 3-21　阿尔茨海默病：症状、过程及病理状态

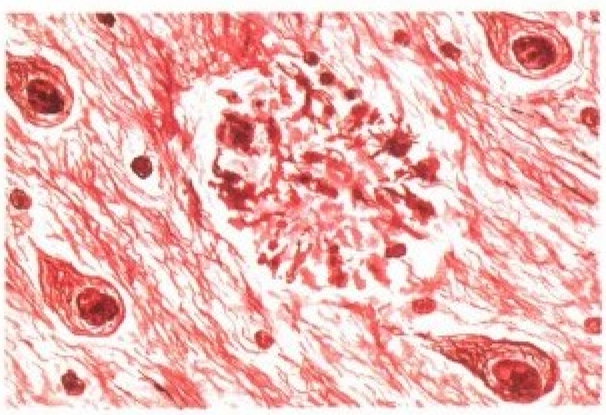
阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病，以进行性的短期记忆及其它记忆、语言和思考过程损伤为特征。机体的各种功能典型性地以与获得时相反的顺序丢失，在后期，病人甚至不能进行日常的简单活动。症状出现 3 年或 3 年以后才能做出正确的诊断，确诊后寿命可持续 7 至 10 年。疾病进程中伴随脑萎缩以及特征性的大量神经斑块的形成（不可溶性的 β 淀粉样蛋白）及神经纤维缠结（异常的 τ 微管复合物），尤其是在海马和后颞叶区。易感因素包括衰老、遗传因素、以及可能的环境毒物。神经退行性变的结果导致神经递质通路的丢失或功能障碍。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

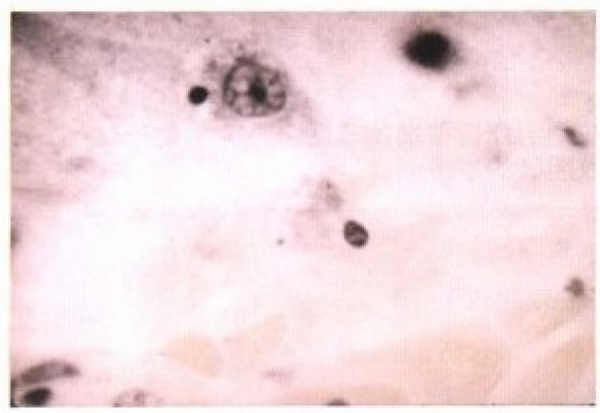
阿尔茨海默病：病理



大脑局灶性萎缩，具有狭窄的回及增宽的沟，但是中央前及中央后，前下方，角回，边缘回及一些枕回保存相当完好，联合皮质常包括在内



老年斑（中心区）由嗜银纤维围绕染成粉色的淀粉样蛋白（博迪恩染色法）；神经元数目下降，胞浆中有特征性的缠结



海马切片示颗粒空泡性包涵体以及锥体细胞丢失



脑切片概图示乙酰胆碱从迈内特基底核（无名质）至大脑灰质皮层正常运送的假说

图 3-22　阿尔茨海默病：胆碱能系统参与以及相关药物

阿尔茨海默病过程中，许多神经递质系统受损，胆碱能通路尤其被严重损坏。胆碱能系统功能缺陷，比如短时程记忆受损，在疾病早期即有明显的反映。改善胆碱能系统功能衰退的治疗策略包括给予递质前体（如磷脂酰胆碱）；直接作用的胆碱能受体激动剂；以及间接作用的胆碱类似物。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

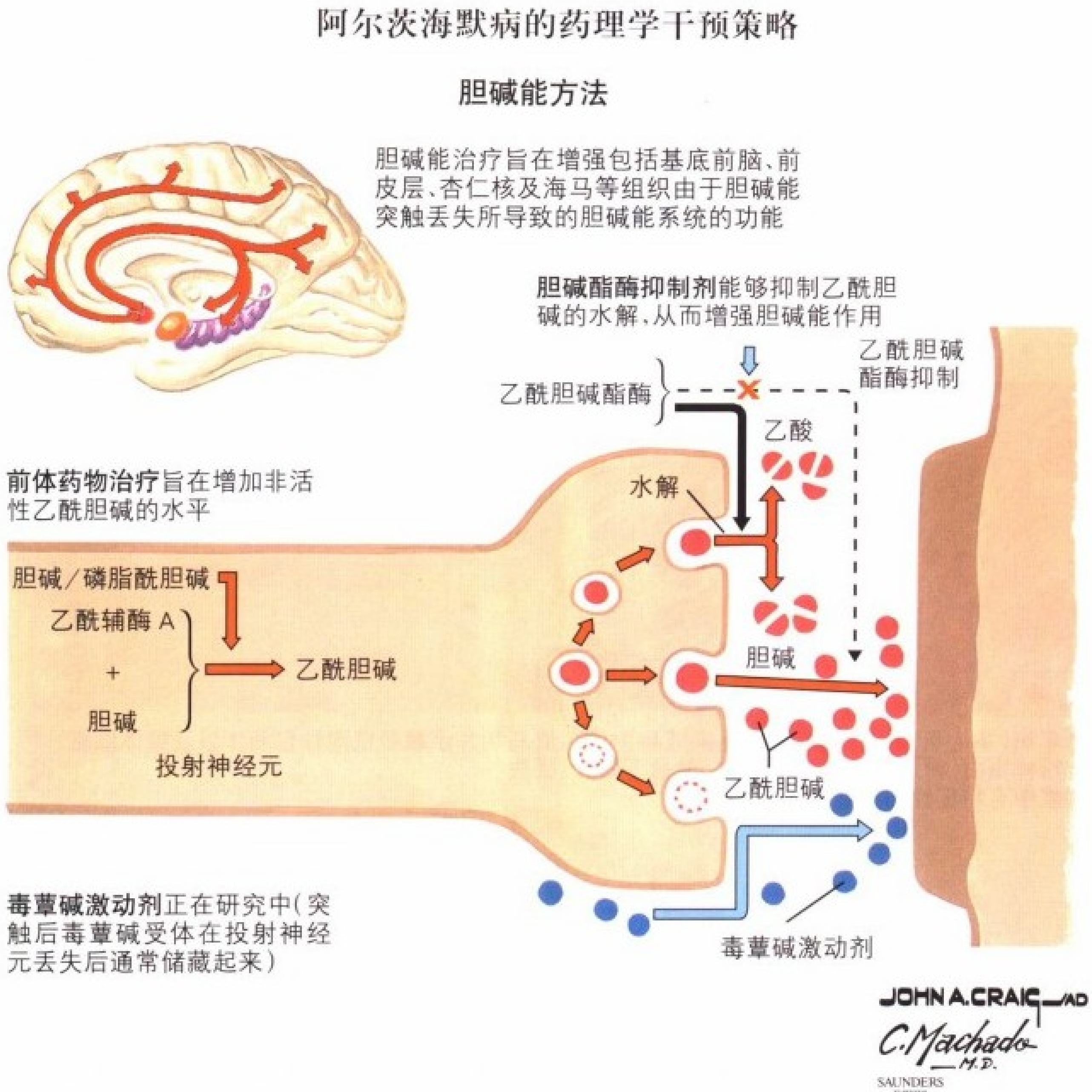


图 3-22　阿尔茨海默病：胆碱能系统参与以及相关药物（续）

间接作用的药物，尤其是胆碱酯酶抑制剂，比如多奈哌齐、加兰他敏、利凡斯的明，是目前最常用的治疗药物。目前的研究集中在对于其它潜在靶点的研究，比如合成或降解 Aβ 或 τ 蛋白的酶，以及其它关于 AD 病因学或发展进程的可能机制。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

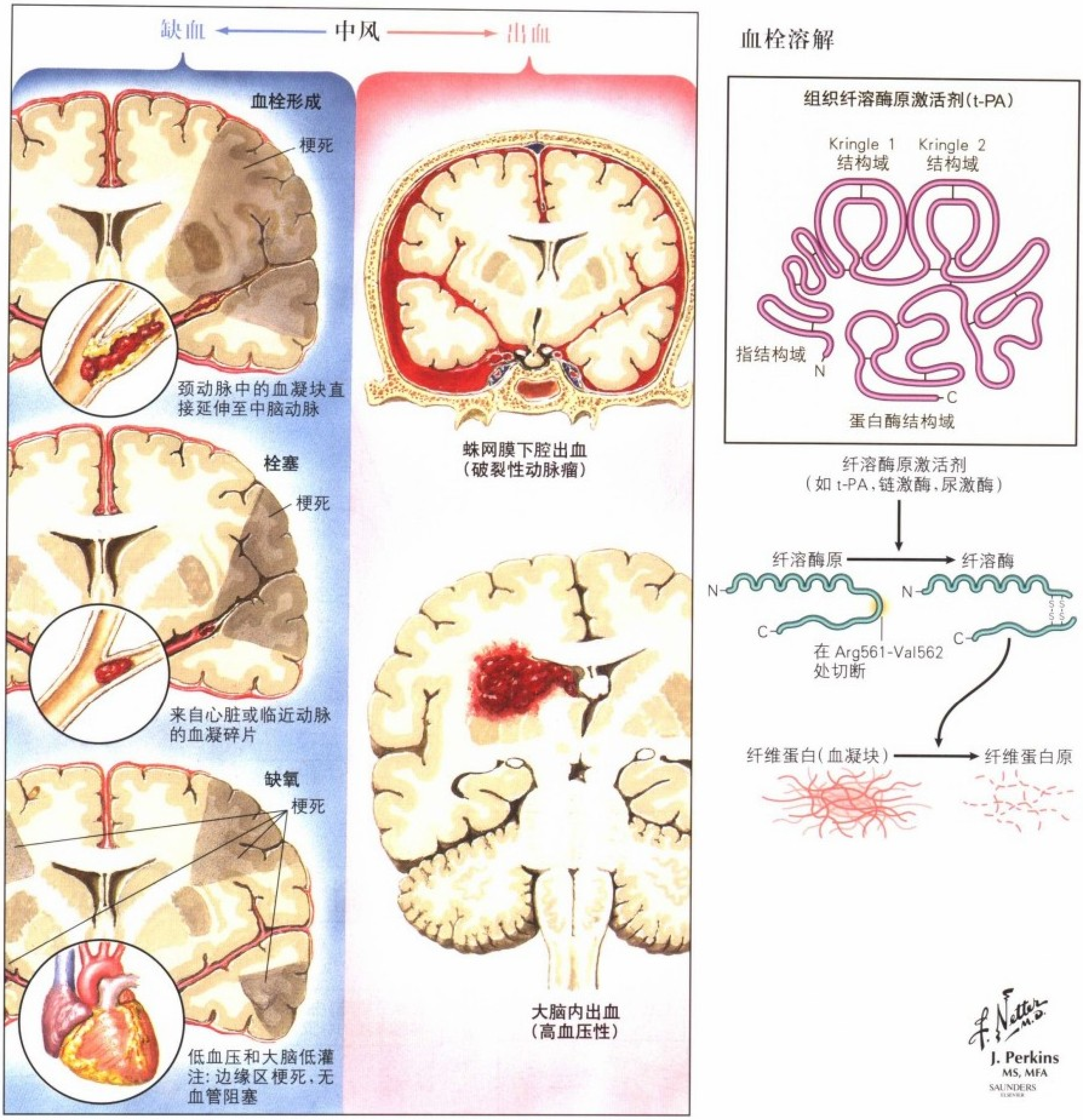


图 3-23 中风:症状及药物治疗

中风是脑血管意外伴随中枢神经系统改变的一种疾病。中风可分为缺血性(氧供不足)或出血性(血流过量)。大多数缺血性中风由血栓或由心脑血管疾病引起,比如动脉硬化(包括脑动脉)。早期干预可降低继发的神经元损伤及功能丧失。目前最常用的缺血性中风的药物治疗策略包括静脉内溶栓剂,如阿替普酶(alteplase)或瑞替普酶(reteplase)(组织纤溶酶原激活剂)、复合纤溶酶链激酶(前药:链激酶加重组人纤溶酶原)、链激酶和尿激酶(均为纤溶酶原激活剂)。这些药物最主要的副作用是出血(脑出血)。低剂量阿斯匹林(COX-1 抑制剂)的应用可预防中风。出血性中风需要抗凝剂或手术治疗。目前的药物研究多集中于减轻中风发生后中枢神经系统的损伤程度。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

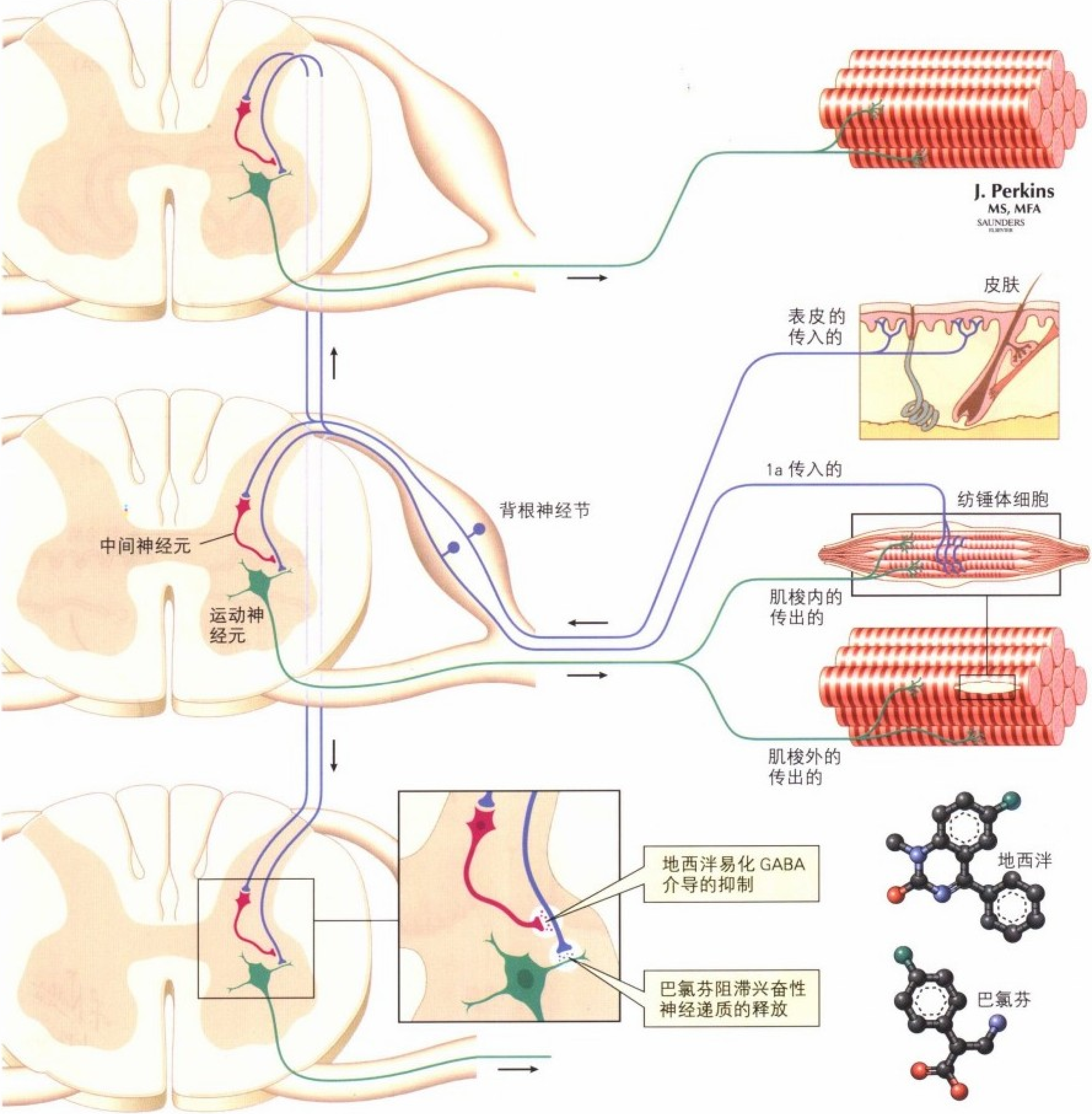


图 3-24　运动神经元及药物

骨骼肌痉挛常常源于神经元而非肌肉的缺损。与骨骼肌协调作用相关的肌松环涉及几种神经元，包括脊髓内的中间神经元。这些脊柱内多突触的肌松环被许多药物抑制，比如巴比妥酸类。然而，非特异的突触抑制使正常的肌肉功能也被损坏。因此作用更加特异的药物包括作用于中枢神经系统的药物是我们所期望的。地西泮变构易化 GABA 介导的 Cl^- 内流，遍及整个中枢神经系统包括脊髓（图 3-9）。这类药物用于治疗几乎各种原因导致的肌肉痉挛，但同时也会产生过度的镇静。巴氯芬是一种 $GABA_B$ 受体激动剂，能够通过增加 K^+ 传导率使神经元超极化。其它中枢作用的抗痉挛药物包括 α_2-肾上腺素受体激动剂（如盐酸替扎尼定）、$GABA_A$ 和 $GABA_B$ 受体激动剂以及抑制性氨基酸（甘氨酸）。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

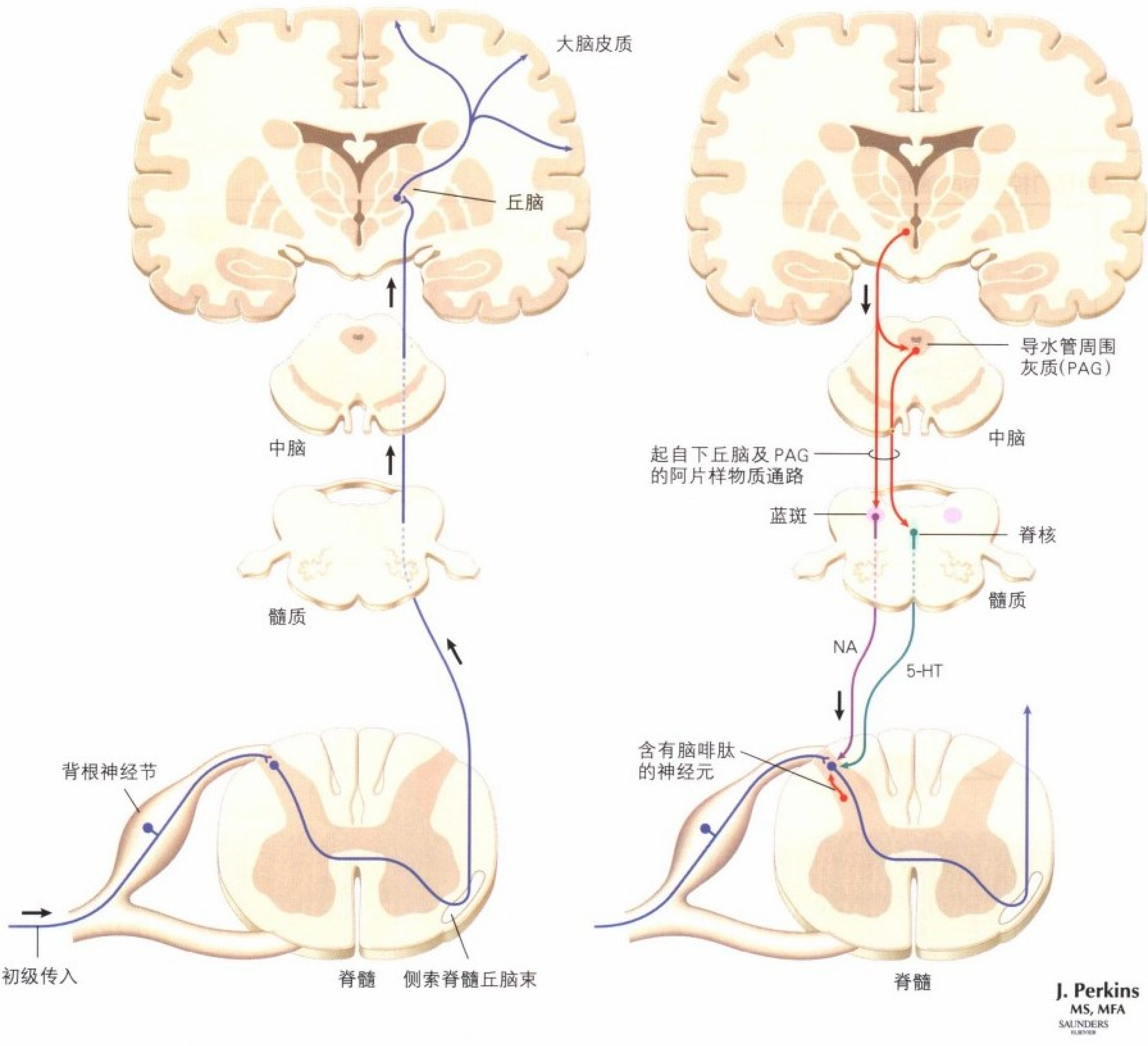


图 3-25　痛觉传导通路

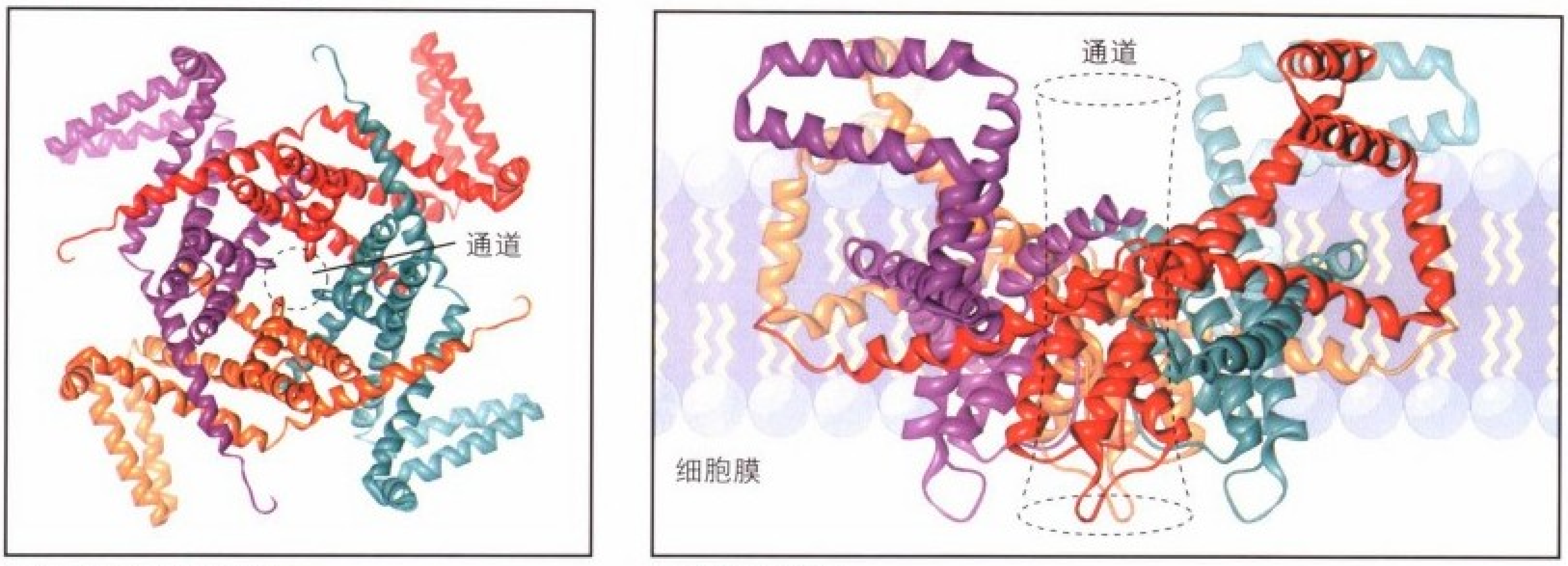
组织损伤能够导致细胞的改变包括化学物质的释放(如组胺),从而启动或加快神经冲动,引发疼痛。许多神经通路传递痛觉。比如,痛觉从外周损伤经初级传入神经元到达中枢神经系统,初级传入神经元的细胞体构成背根神经节。假性肢痛等疾病可能与背根神经节结构或功能异常有关。初级传入神经元主要终止于脊髓的背根角。次级神经元穿过脊髓沿上行通路到达丘脑,大脑皮质及其它部位。由阿片样物质(内啡肽、脑啡肽)、五羟色胺(如源自脊核)、以及去甲肾上腺素能(源自蓝斑)组成的下行系统通路能够减弱传入信号。作用于痛觉或知觉通路的药物有局部作用的(如利多卡因)和全身作用的药物(如三氟乙烷)、类罂粟碱(如吗啡)、非罂粟碱类(如阿斯匹林和扑热息痛)。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

选择性局麻药

分类	药物	相对作用持续时间	分类	药物	相对作用持续时间
酰胺类	布比卡因	长	酯类	苯佐卡因	局部作用
	利多卡因	中度		可卡因	中度
	甲哌卡因	中度		普鲁卡因	短
	丙胺卡因	中度		丁卡因	长
	罗哌卡因	长			

电压门控的 Na^+ 通道



Na^+ 通道胞外(上面)观　　Na^+ 通道侧面观

局部麻醉的作用机制

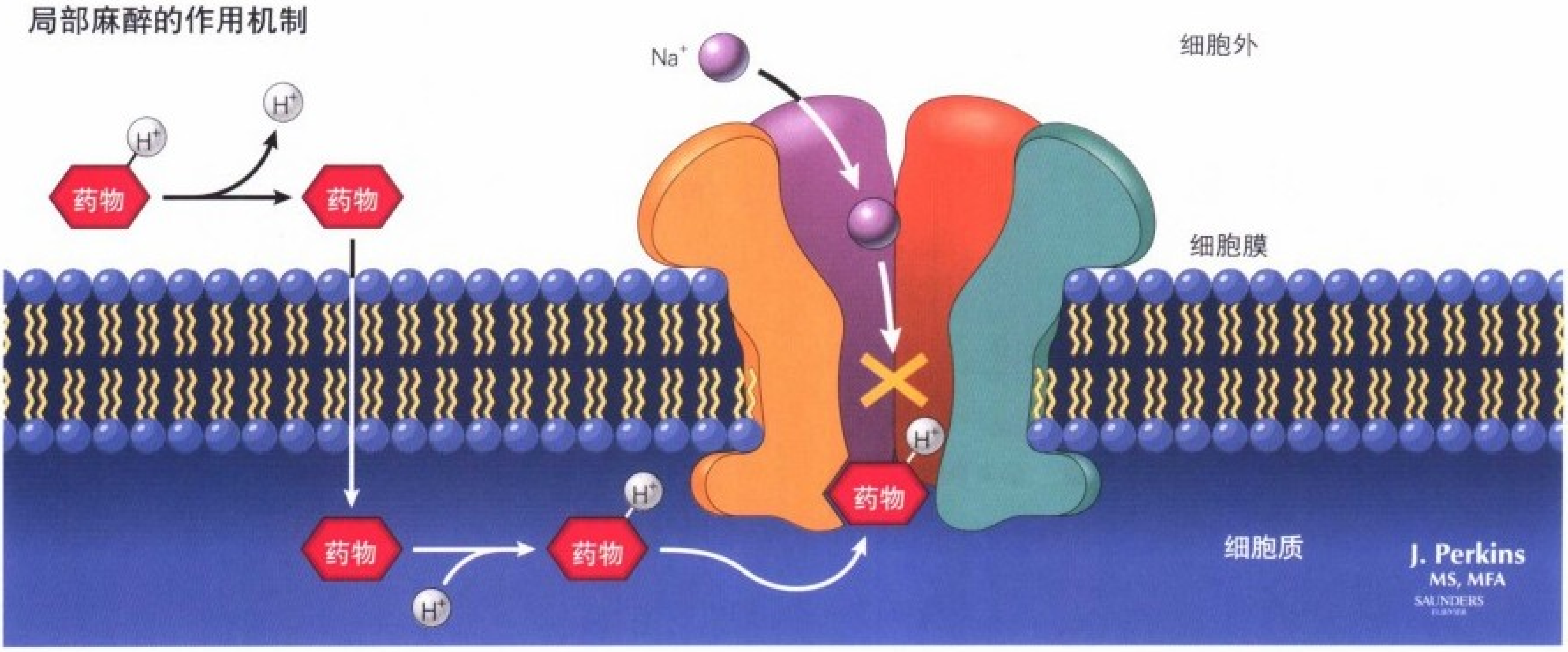


图 3-26　局麻药:脊柱传入和局部麻醉的作用机制

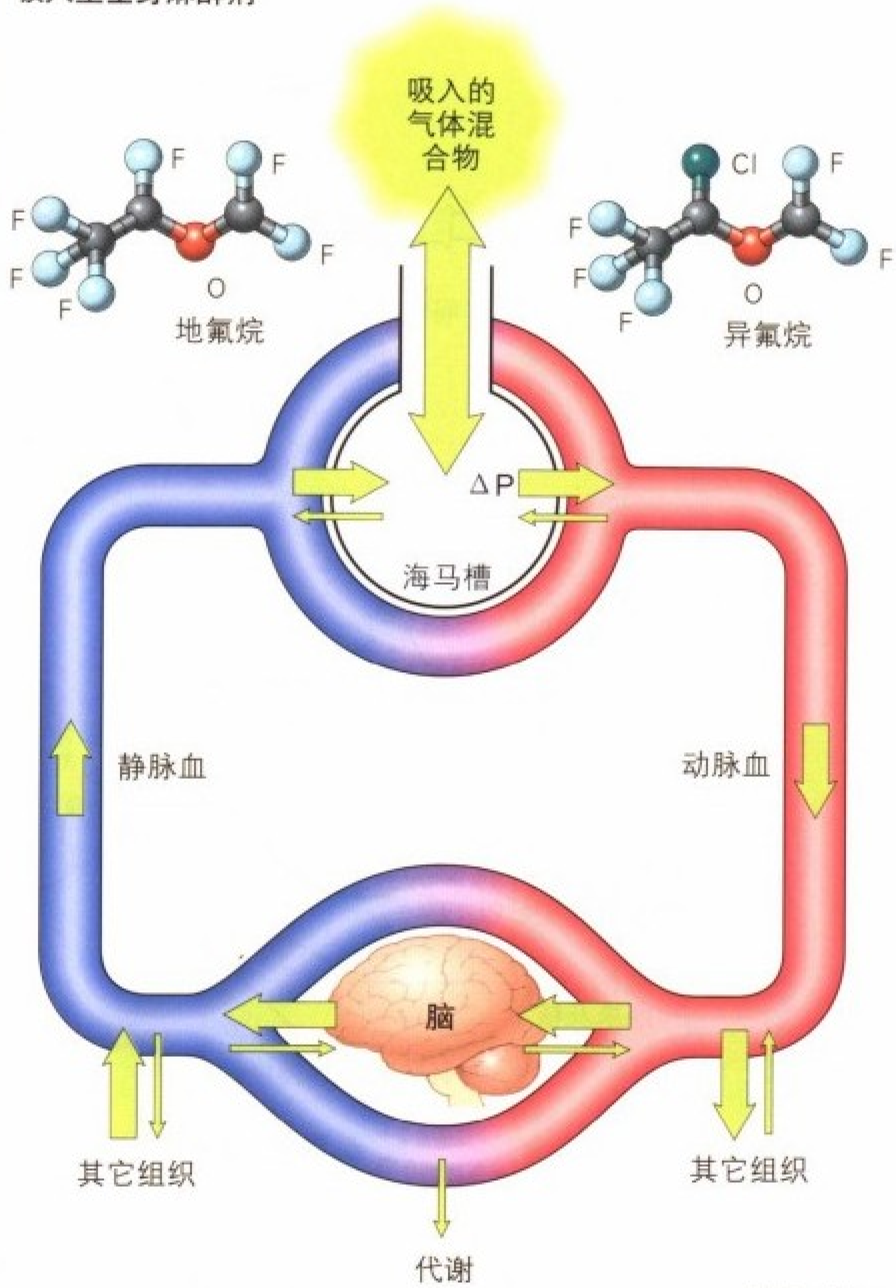
局麻药在不影响知觉的情况下通过阻断感觉神经纤维的传导引起短暂的痛觉消失。一些痛觉传入的选择性作用,部分是通过药物与靶神经元靠近来实现的。目前应用的所有药物均阻断可兴奋细胞的电压依赖性 Na^+ 通道,从而降低可能的作用强度。药物的作用靶点位于神经细胞膜的胞质侧,因此药物分子必须能够通过胞膜。药物是水溶和脂溶性的弱碱类(酰胺类或酯类),以离子型(水溶性)和非离子型(脂溶性)的平衡形式存在。酯类药物更容易扩散通过细胞膜;酰胺类药物更容易穿过细胞质。酯类药物通过血浆内胆碱酯酶代谢,酰胺类药物在肝脏内水解。由于药物作用于所有可兴奋细胞,因此会产生毒性,甚至严重的心血管作用或癫痫发作。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

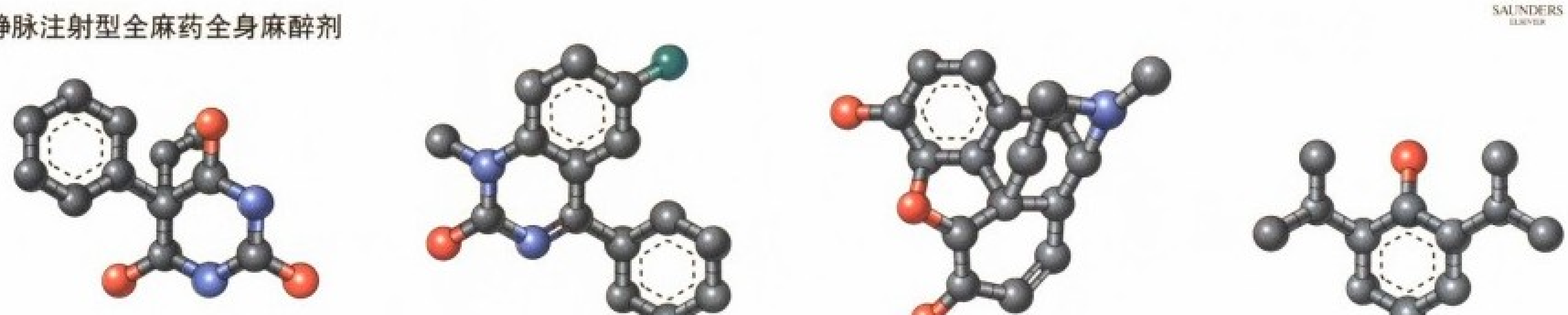
选择性全身麻醉剂

药物类型及名称	作用机制
吸入型	
地氟烷	尚未完全明了;推测可能是直接激活 $GABA_A$ 受体,导致 Cl^- 内流增加以及神经元超极化
安氟醚	
三氟乙烷	
异氟烷	
甲氧氟烷	
氧化亚氮	
七氟醚	
静脉注射型	
巴比妥酸类	通过增加 Cl^- 通道开放的持续时间易化 GABA 对 $GABA_A$ 受体的抑制作用
美索比妥	
司可巴比妥	
硫戊巴比妥	
硫喷妥钠	
哌氧环烷	增加 Cl^- 通道开放的频率易化 GABA 对 $GABA_A$ 受体的抑制作用
阿普唑仑	
氯硝安定	
氟胺安定	
咪达唑仑	
类罂粟碱	类罂粟碱受体的激动剂,该受体广泛分布于中枢神经系统
阿芬他尼	
芬太尼	
吗啡	
雷米芬太尼	
苯酚	未明
异丙酚	
解离型的(意识清醒的麻醉)	兴奋性氨基酸谷氨酸受体NMDA亚型的拮抗剂
氯胺酮	

吸入型全身麻醉剂



静脉注射型全麻药全身麻醉剂



苯巴比妥(巴比妥酸类)　地西泮(苯(并)二氮䓬类)　吗啡(类罂粟碱)　异丙酚(苯酚类)

图 3-27　全麻药:性质

全身麻醉剂(吸入型及静脉注射型)具有起效迅速、作用平稳、作用可快速逆转的特点。吸入型药物在体内的浓度以及药代动力学依赖于药物在肺内的分压和在血液及脑组织中的溶解性。肺分压高和血液中溶解度高的药物能更加快速地诱导麻醉(如笑气、地氟烷、七氟醚)。肺血流降低使麻醉的起效变慢。药物作用的位点在脑,确切的机制尚不明了,但其作用可能与其脂溶性和 $GABA_A$ 受体的激活有关(增加 Cl^- 内流,神经元超极化)。从脑内的消除以及从肺部的呼出使药物的作用终止。向其它组织的再分布延迟了药物的消除并可增加副反应的发生。静脉注射型药物包括巴比妥酸类、苯二氮䓬类、氯胺酮、类罂粟碱,以及异丙酚。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

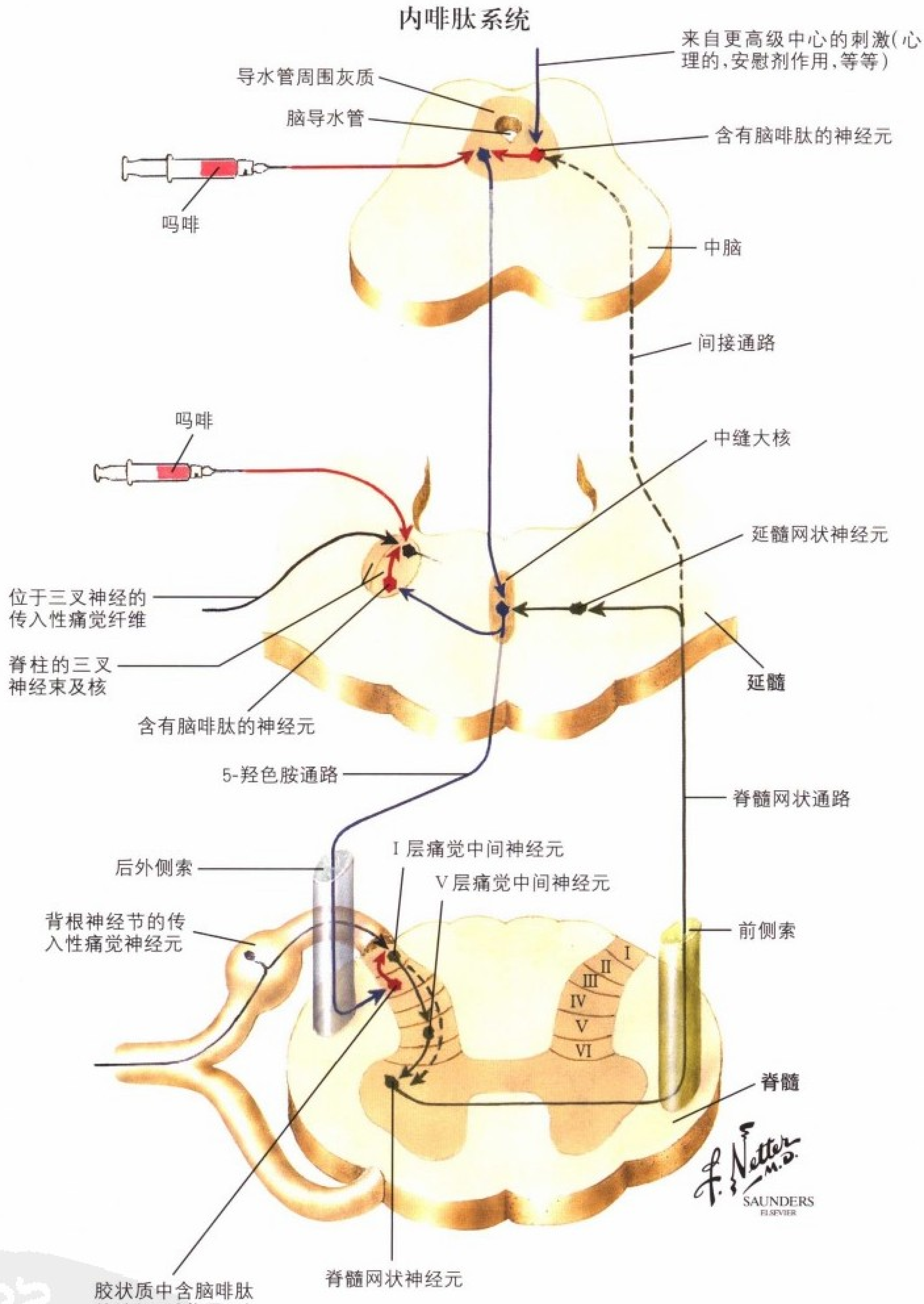


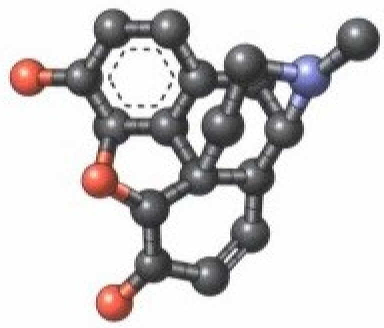
图 3-28 类罂粟碱:内源性类阿片样物质通路

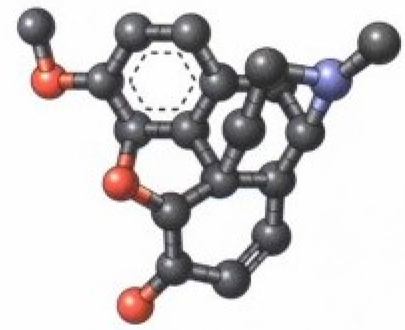
吗啡及相关化合物(类罂粟碱)模拟内源性阿片样神经递质——内啡肽和脑啡肽。内源性阿片受体的分布贯穿所有通路,这些通路中继从其来源到更高的中枢神经系统中心的痛觉信号并进行加工、评估和反应(比如通过脊髓网状束(见图 3-25))。下行通路,包括内源性类罂粟碱、去甲肾上腺素和 5- 羟色胺,调整传入痛觉信号的传递。这些通路能被下意识或有意识地激活,从而可以说明安慰型止痛剂的作用。类罂粟碱能够改变疼痛的感觉,即使疼痛的感觉持续存在,这种对疼痛的情感性调节也能够改善病人的生活质量。

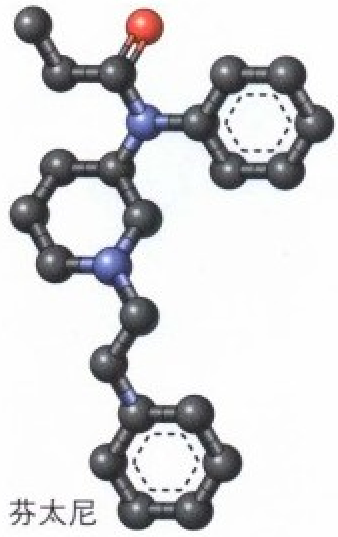
PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

选择性麻醉性镇痛剂

- 阿芬他尼
- 丁丙诺啡叔丁啡
- 布托啡诺
- 可待因
- 地佐辛
- 芬太尼
- 氢吗啡酮
- 哌替啶
- 美沙酮
- 吗啡
- 环丁甲羟氢吗啡
- 羟氢可待酮
- 氧吗啡酮
- 镇痛新
- 丙氧酚
- 瑞芬太尼
- 舒芬太尼


吗啡


可待因


芬太尼

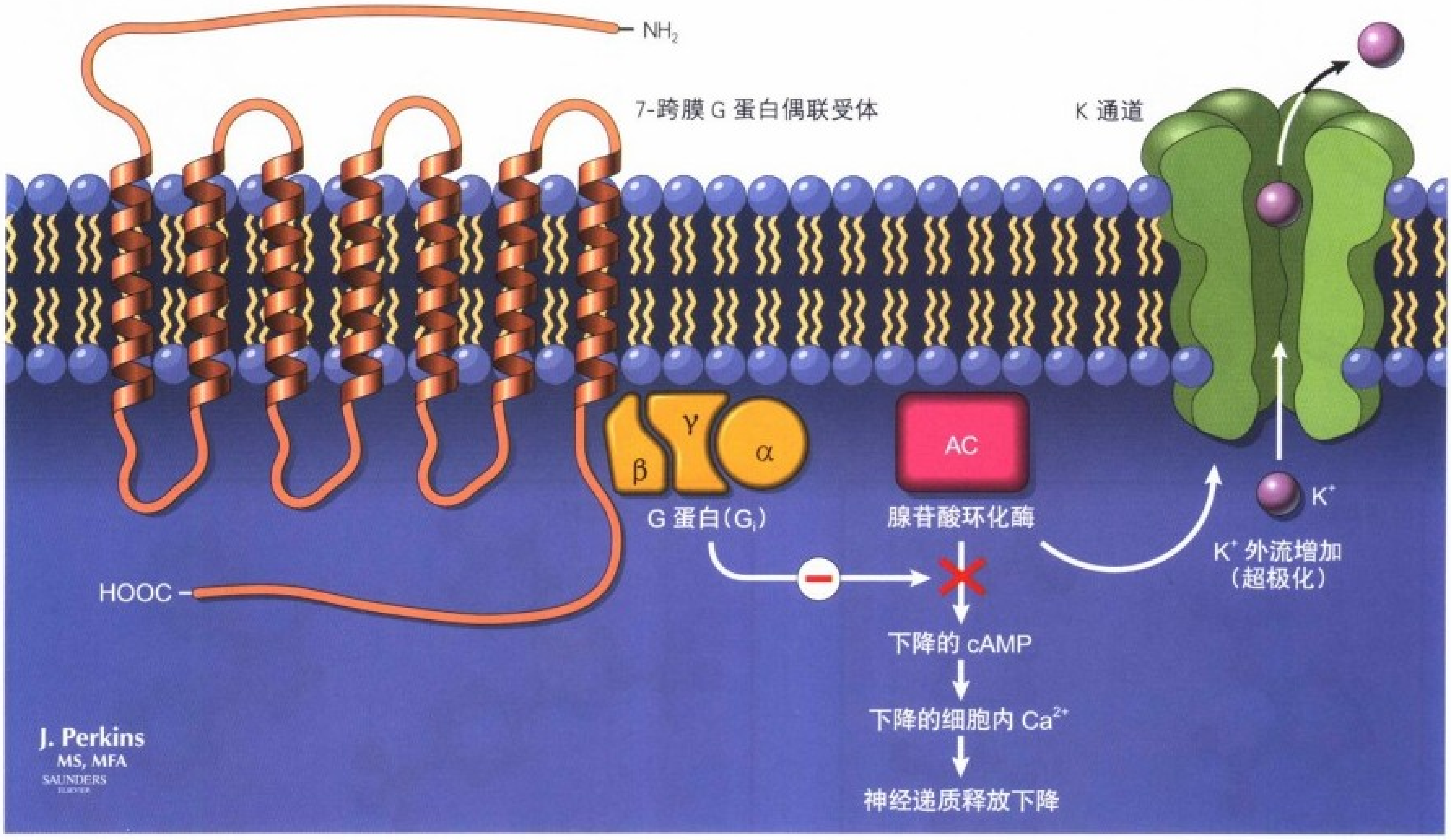


图 3-29　类罂粟碱:受体转导机制

类罂粟碱活化位于痛觉传递通路上突触前及突触后的 7-跨膜 G 蛋白偶联受体。高密度的阿片受体即 μ、σ、κ 存在于脊索背角以及中枢神经系统更高级的支配中心。大多数目前常用的麻醉性镇痛剂主要作用于 μ 受体。类罂粟碱的起始作用取决于给药途径,也具有一定的副作用,包括便秘、呼吸抑制及滥用潜力。这些药物的细胞作用涉及神经元 K^+ 外流增加(使神经元超极化,对疼痛刺激反应下降)以及抑制 Ca^{2+} 内流(减少痛觉传递通路上神经元释放神经递质)。脑干阿片受体介导麻醉性镇痛剂的呼吸抑制作用。便秘是由于中枢神经系统及胃肠道中阿片受体的激活所致。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

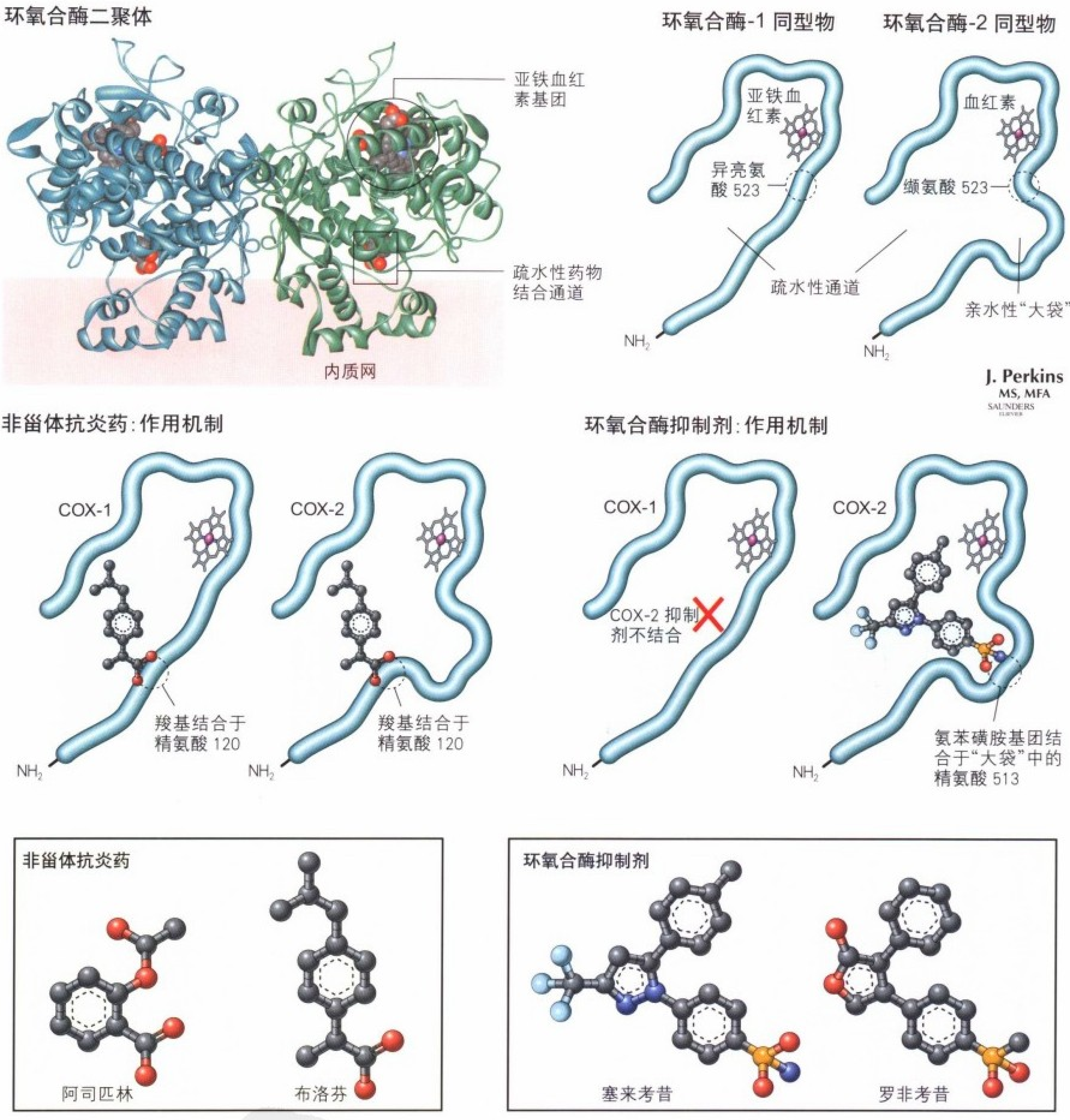


图 3-30 非罂粟碱类:非甾体抗炎药、选择性环氧合酶-2 抑制剂及对乙酰氨基酚

非甾体抗炎药具有良好的止痛作用(但弱于类罂粟碱的作用),起效相对较快,有一定的副作用(如可能发生严重的胃肠道出血以及盐、水平衡的破坏)。所有非甾体抗炎药的作用——镇痛、抗炎、退热、抗血小板,均被认为是由于 COX 抑制所致的类前列腺素合成下降所致。传统的非甾体抗炎药能够抑制 COX-1 和 COX-2 两种同型物,但是新型的 COX-2 抑制剂具有更好的选择性。选择性 COX-2 抑制剂的止痛作用近似于传统非甾体抗炎药,但是对于 COX-2 抑制所导致的副作用仍存在争议,尚需进一步阐明。对于 COX-2 的选择性抑制与 COX-1 和 COX-2 523 位上的氨基酸不同有关:COX-1 的 523 位是异亮氨酸,COX-2 的 523 位是缬氨酸。对乙酰氨基酚的作用机制尚不明了,但一般认为其与中枢神经系统作用有关。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

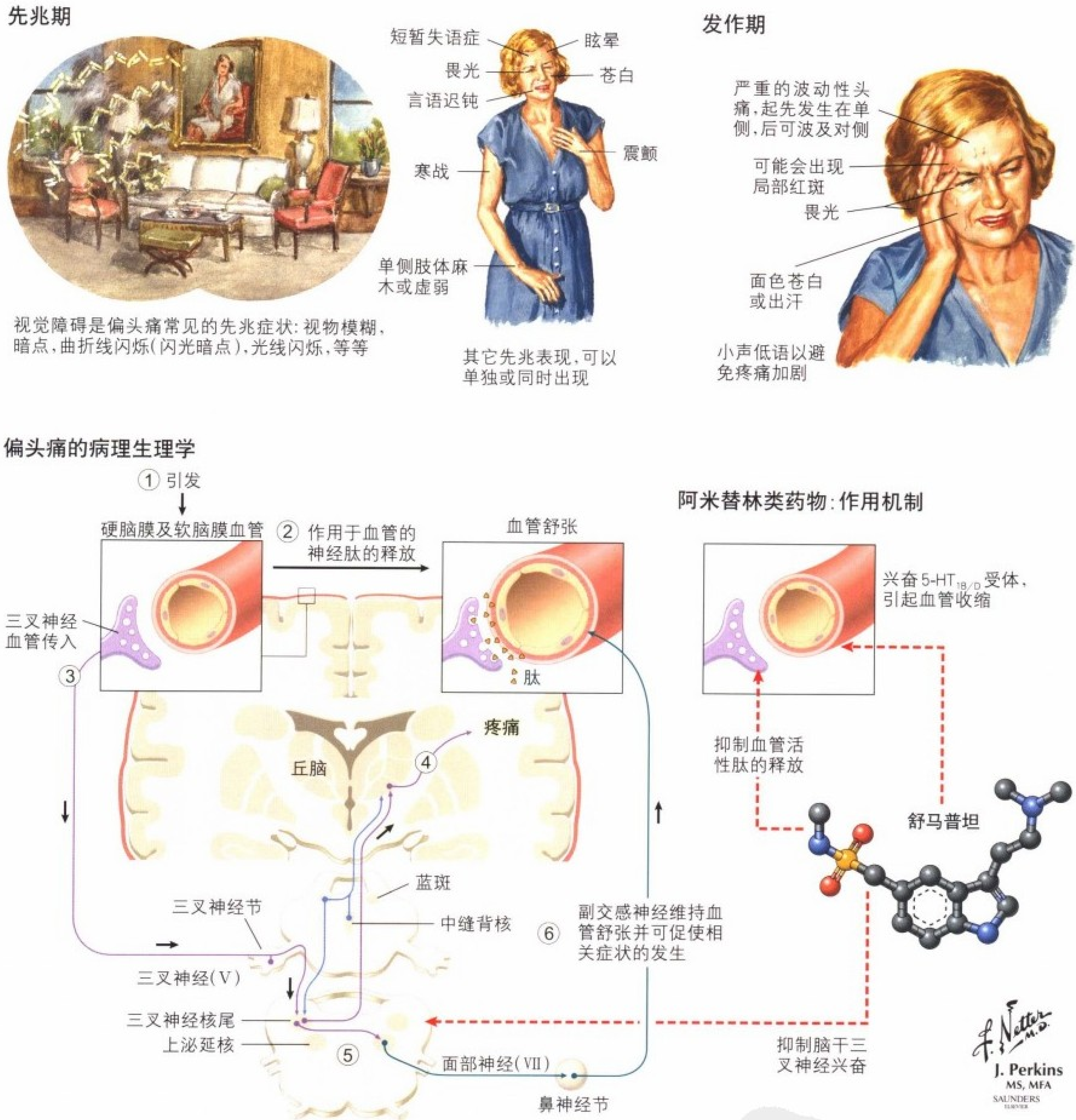


图 3-31　舒马普坦与重摄取抑制剂

有些药物可以治愈某些类型的疼痛，但是对其它类型的疼痛无效。比如舒马普坦及相关化合物（阿米替林类），和神经元 NE 或 5-HT 的重摄取抑制剂。阿米替林类（如阿莫曲坦、依立曲坦、夫罗曲普坦、那拉曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦）是常用的治疗急性严重性偏头痛发作的一线药物。重摄取抑制剂（如三环抗抑郁药和选择性更强的 NE 或 5-HT 重摄取抑制剂），常用于一些偏头痛病人以及一些痛觉高敏（对疼痛刺激敏感性增加）的神经性痛或异常性疼痛（对非疼痛刺激痛觉敏感）病人。无论是阿米替林类还是重摄取抑制剂对炎症或急性痛都不是非常有效。阿米替林类会产生心血管副作用，重摄取抑制剂会导致多种 ANS 作用的出现。

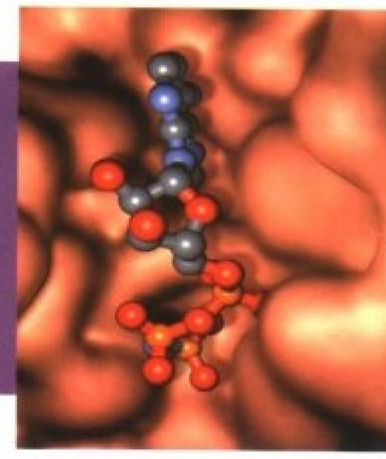
（高梅　译　杜冠华　校）

我的博客 http://book-life.blog.163.com

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

第 四 章

心血管系统疾病用药



概述

心脏和循环系统的功能是相当强大的，它能适应各种短、长期的生理性变化需求，并维持持续、有效和可靠的运行。与其他组织系统类似的是，心血管系统为了满足多种需求也在不断地产生适应性的变化。

在处方药物中，治疗各种心血管系统疾病的药物是最主要的一类。同时由于人口的老龄化和预防心血管疾病药物的增加这两个因素使得心血管治疗药物的种类还将持续增加。而且这两种因素是互相协同促进的：当各种预防性措施延长了人的平均寿命后，则人们患各种心血管疾病的危险性也将增加；当人们生活要求提高后，早期的预防性干预也被重视了。

一些心血管疾病如心律失常，慢性充血性心力衰竭(CHF)所引起的症状相当明显，而且必须提供必要的治疗。虽然其他的一些心血管系统功能异常并没有明显的症状，但是在近几年随着流行病学的研究，它们也被认为是影响健康的重要因素。比如，在过去一个人的血压处于他同龄人的平均值范围内就被认为是正常的，但现在他就有可能被归为高血压病人，而且通常采用药物治疗。以前人的胆固醇的水平并不为人们所重视，但是现在胆固醇偏高的人也开始药物治疗。

许多年来，心血管疾病的治疗主要通过干预 2 类自主神经系统对心脏和血管的支配作用。副交感神经对心脏的支配作用主要通过迷走神经(第 X 对脑神经)，它通过乙酰胆碱(Ach)作用于毒蕈碱型(M)受体而发挥作用。而交感神经对心脏的支配作用则主要通过去甲肾上腺素(NE)作用于 β 受体(主要为 β_1 亚型)。血管根据它不同的部位分别由不同的自主神经系统所支配，如为副交感神经所支配则由 Ach 引起血管舒张，如为交感神经所支配则受 NE 的作用引起血管收缩。此外各种激素和局部细胞因子也可调控血管的张力。

心血管疾病治疗策略的一个很大进步就是人们认识到了神经递质和激素对心血管系统功能的病理生理意义。这些系统如肾素-血管紧张素系统为我们提供了大量的治疗心血管系统疾病的靶点。

心血管系统治疗药物包括一些偶然发现的传统药物和通过分子靶点筛选获得的最新药物。它们包含大量的受体激动剂、受体拮抗剂和酶的抑制剂。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

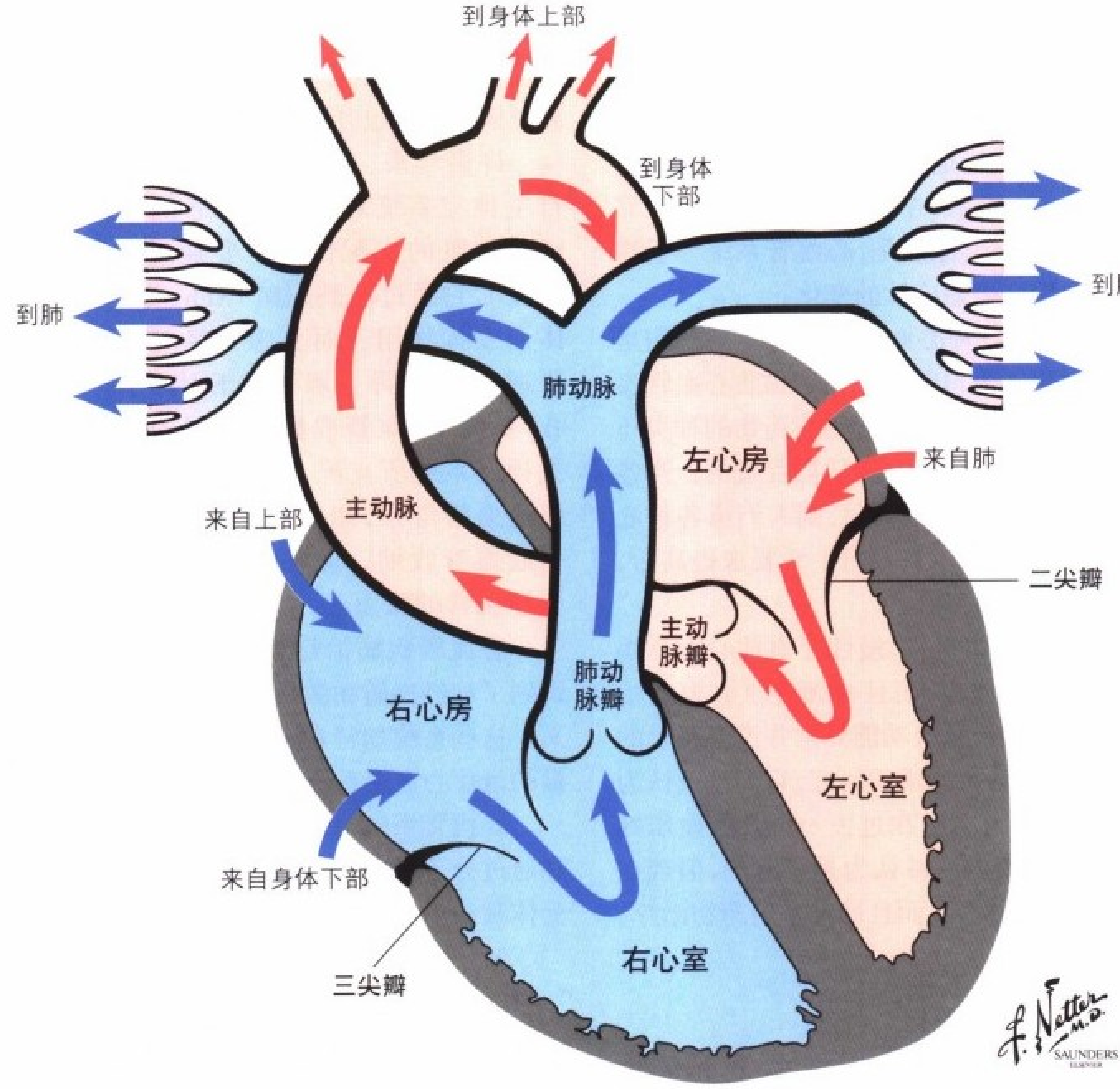
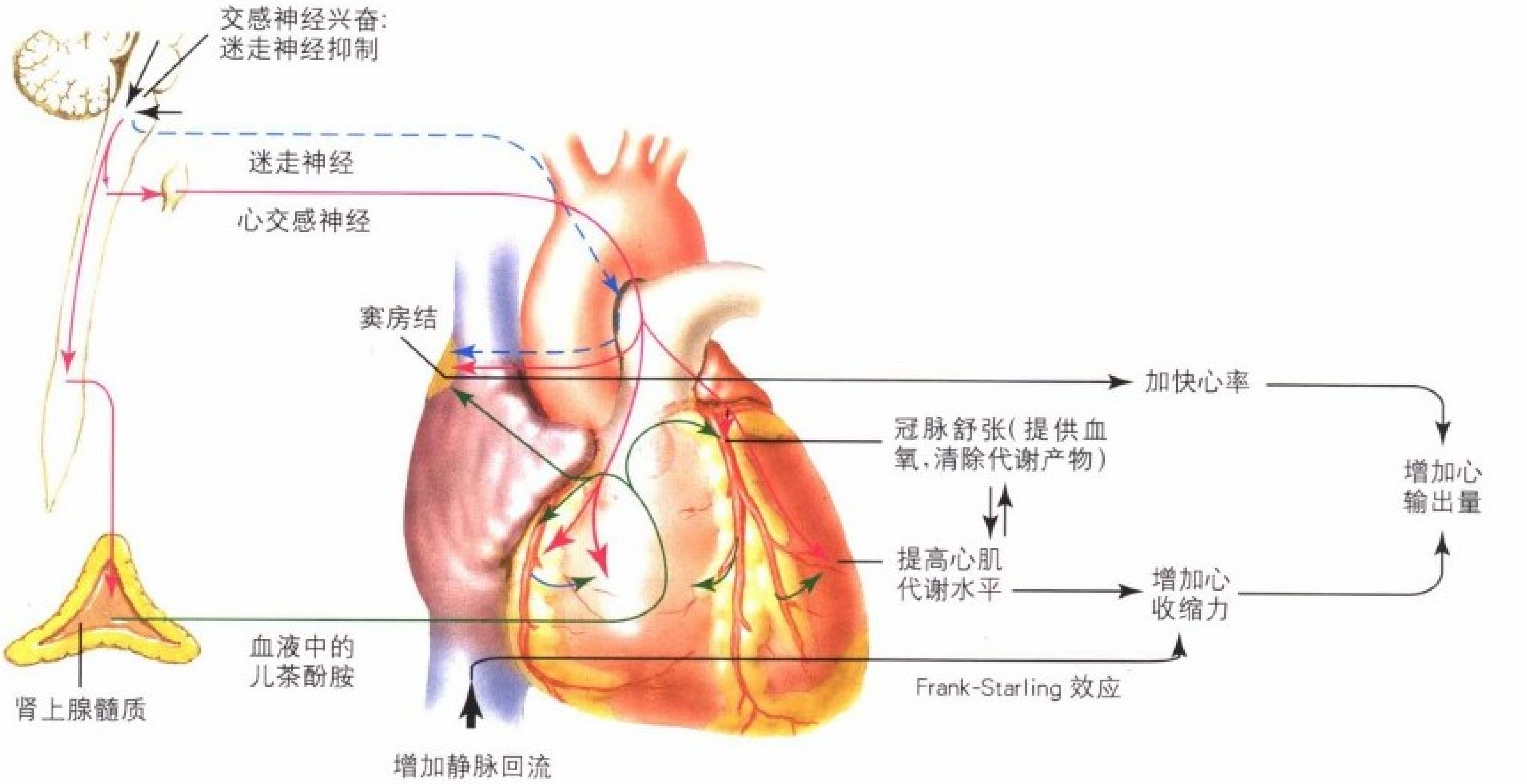


图 4-1　心血管解剖学功能

心脏的功能是将血液泵出传输到循环系统中。每天心脏搏动约 100 000 次，共泵出约 2 000 加仑(7 570 升)的血液。心脏由四个腔(部分)所组成：上面两部分为右心房和左心房，下面两部分为右心室和左心室。血液只由一个方向流经四个瓣：位于右心房和右心室之间三尖瓣；位于右心室和肺动脉之间的肺动脉瓣；位于左心房和左心室之间的二尖瓣；位于左心室和主动脉之间的主动脉瓣。外周含氧量较低的深色的血液从静脉流经右心房，然后经过右心室、肺动脉到达肺，在肺中血液吸收氧气，血液又从肺静脉被传输到左心房，经过二尖瓣到达左心室，左心室将含氧量高的鲜红色血液通过主动脉瓣、主动脉传输到循环系统中。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

心脏调控血液循环的机制



静息张力、冠脉血流、去甲肾上腺素对心肌收缩的作用

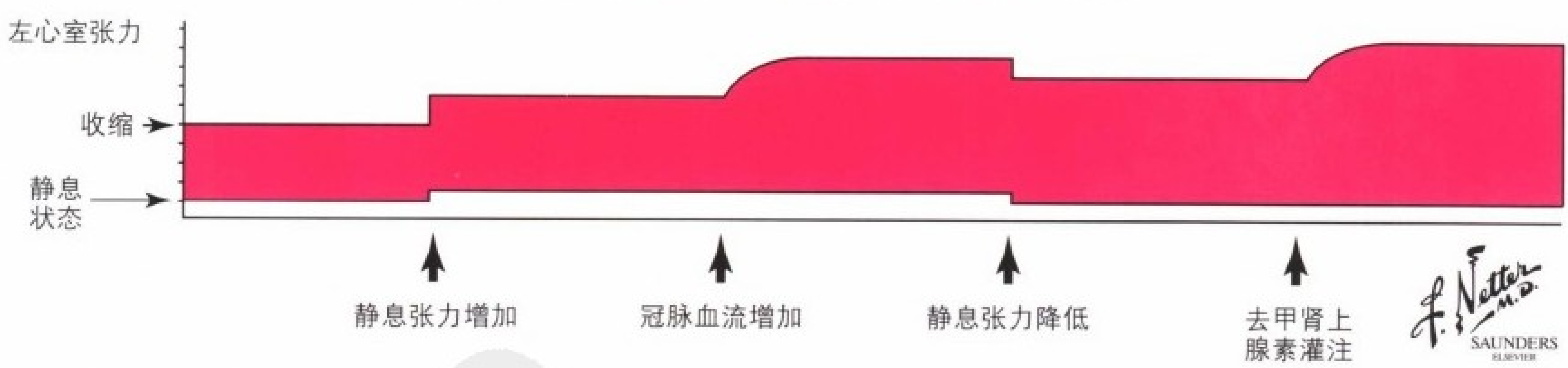


图 4-2　心血管系统专业术语定义

心输出量: 每分钟心室泵出的血量(心率 × 每搏输出量)。

每搏输出量: 一侧心室每搏动一次所射出的血量,在静息状态下,健康成年人的每搏输出量约为 60ml~80ml。

心脏收缩期: 为心动周期中的收缩相,在心脏收缩期中心室泵出血。

心脏舒张期: 心动周期中除了心脏收缩期外的时期,即两次心脏搏动的间期。

舒张末期容积: 心室在舒张末期的容积,静息状态下约 120ml。

舒张末期容积: 在收缩后心室的容积,静息状态下约 50ml。

为保持流经肺循环和体循环的血流平衡,左右心室保持相同的心输出量。静息状态下心输出量为 4.8L/min~6.4L/min。而在剧烈运动中,为了将氧输送到肌肉,心输出量将增加 20%~85%。而且同时血压的上升以及肌肉中小动脉的舒张也将促进血流量的增加。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

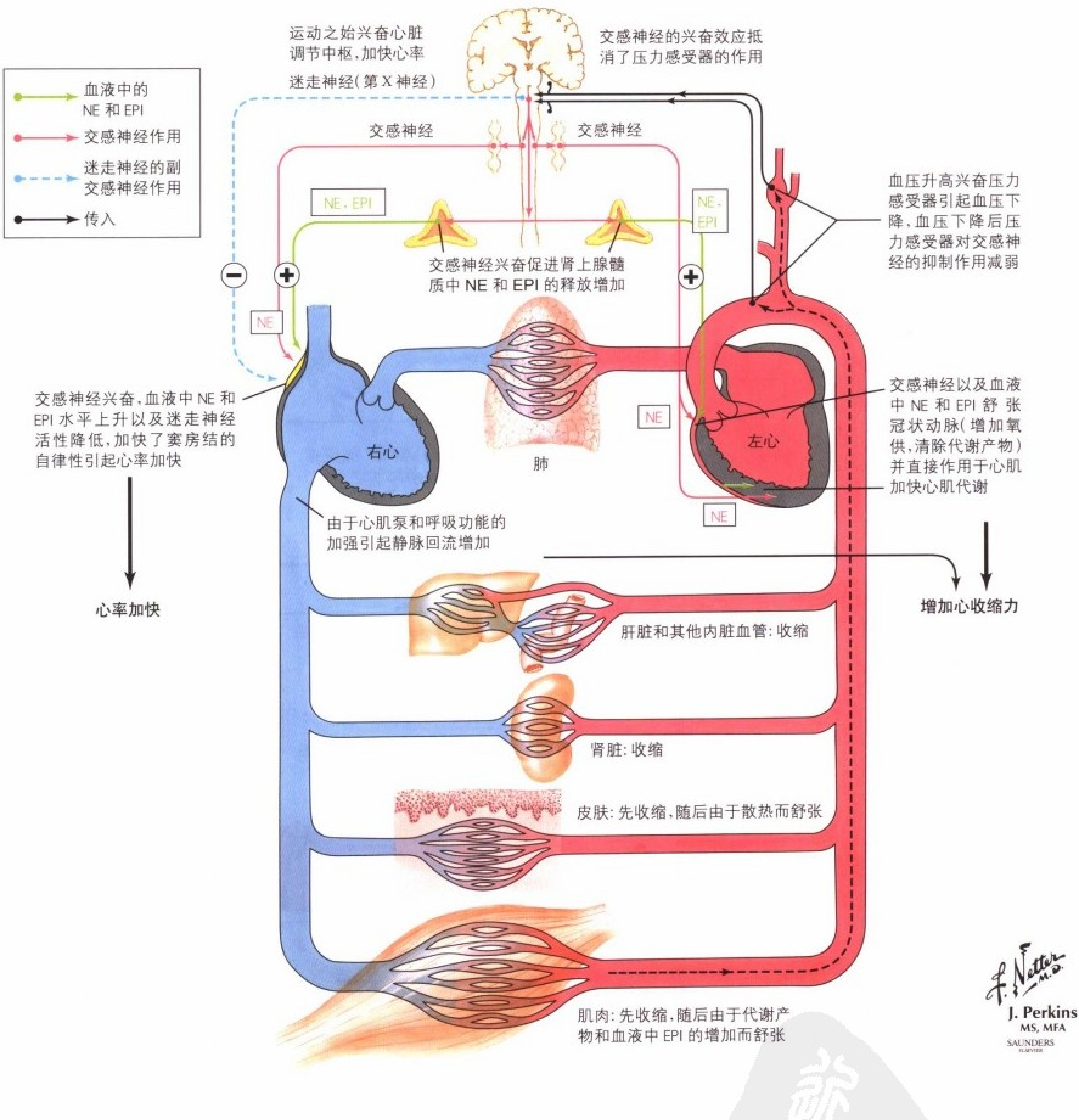


图 4-3　儿茶酚胺对心脏功能的影响

去甲肾上腺素（NE）和肾上腺素（EPI）是调节心脏功能的儿茶酚胺中最主要的成分，它是在应激（运动、心衰、疼痛）的状态下，交感神经兴奋刺激肾上腺髓质释放而产生的。其中 EPI 的释放占 85%，而 NE 的释放只占 15%。NE 的第二个来源是交感神经，特别是位于心肌起搏细胞周围的交感神经。交感神经兴奋作用包括激动 β_1 肾上腺素受体引起的心率加快和心收缩力增加；激动 α 肾上腺素受体引起的全身动脉和静脉的收缩；在低浓度时激动平滑肌上的 β_2 肾上腺素受体引起的骨骼肌舒张；在高浓度时激动平滑肌上的 α_1 肾上腺素受体引起的骨骼肌收缩。总体上儿茶酚胺对心血管系统的作用是显著增加心输出量以及轻度改变平均动脉血压。EPI 对心脏也有类似的作用。当体内 NE 水平上升后，心率先加快，随后由于压力感受器的兴奋和迷走神经的支配，心率又减慢。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

神经和体液对心脏的调节作用

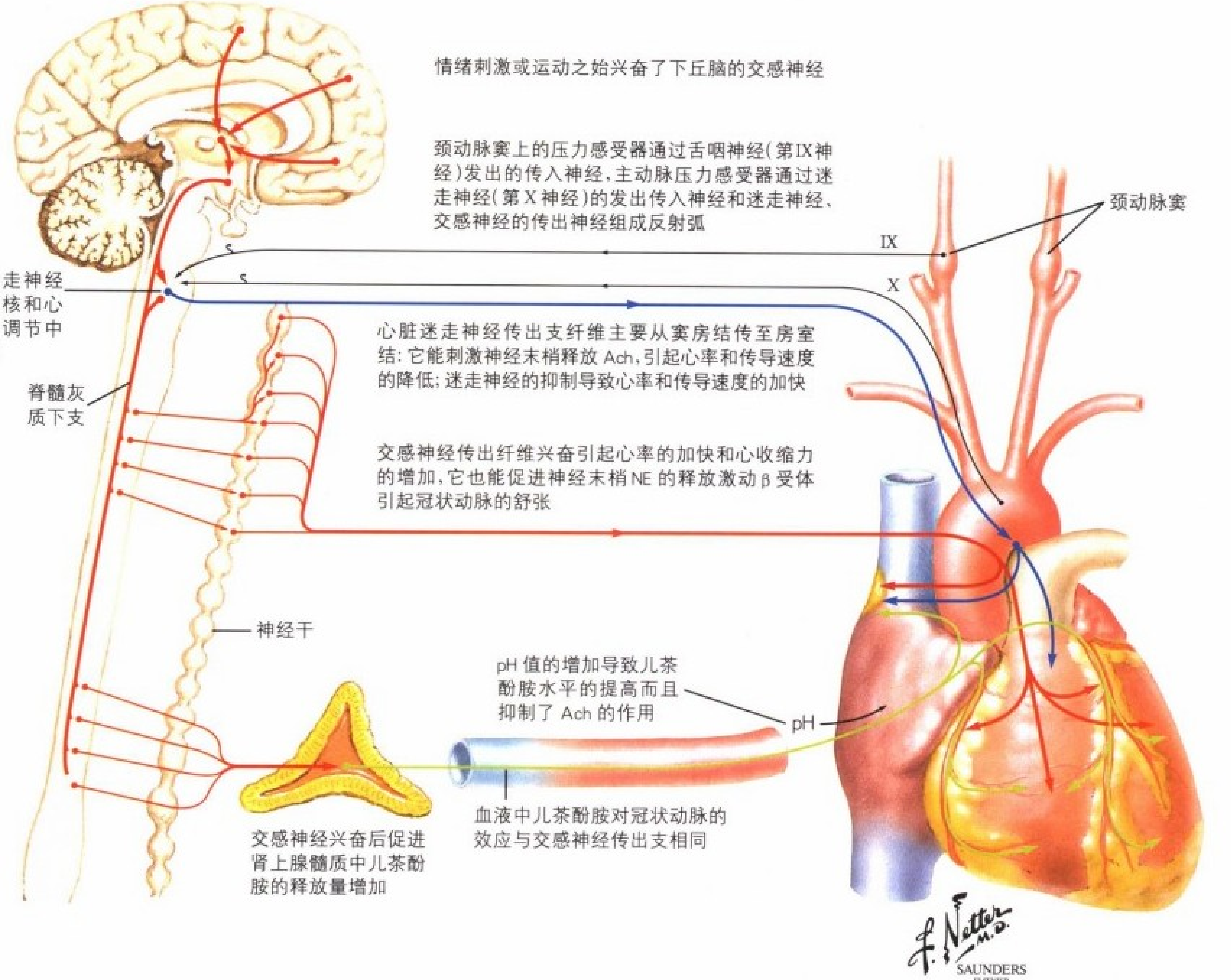


图 4-4　交感和副交感神经对心脏功能的调控作用

交感神经和副交感神经分布于心脏中并调控心脏的功能。前者的兴奋引起EPI和NE的释放增加导致心率的加快和心收缩力的增加。而后者引起Ach的释放引起心率的减慢。窦房结中的起搏细胞去极化后促进了心房的收缩。当冲动由房室结通过房室束传递到普肯耶纤维时则引起心室的收缩。交感神经兴奋后激活窦房结上的 β_1 受体，增加了起搏细胞的去极化速度，使心率加快和心收缩力增加。副交感神经的兴奋(通过迷走神经)减慢了心率，降低窦房结的传导速度和心收缩力。这种效应是由于Ach的释放激动了平滑肌上的毒蕈碱 M_2 受体。M_2 受体的激动降低了细胞内的cAMP水平，增加了 K^+ 的传导性，引起了起搏细胞的超极化，并最终导致心率减慢和心收缩力降低。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

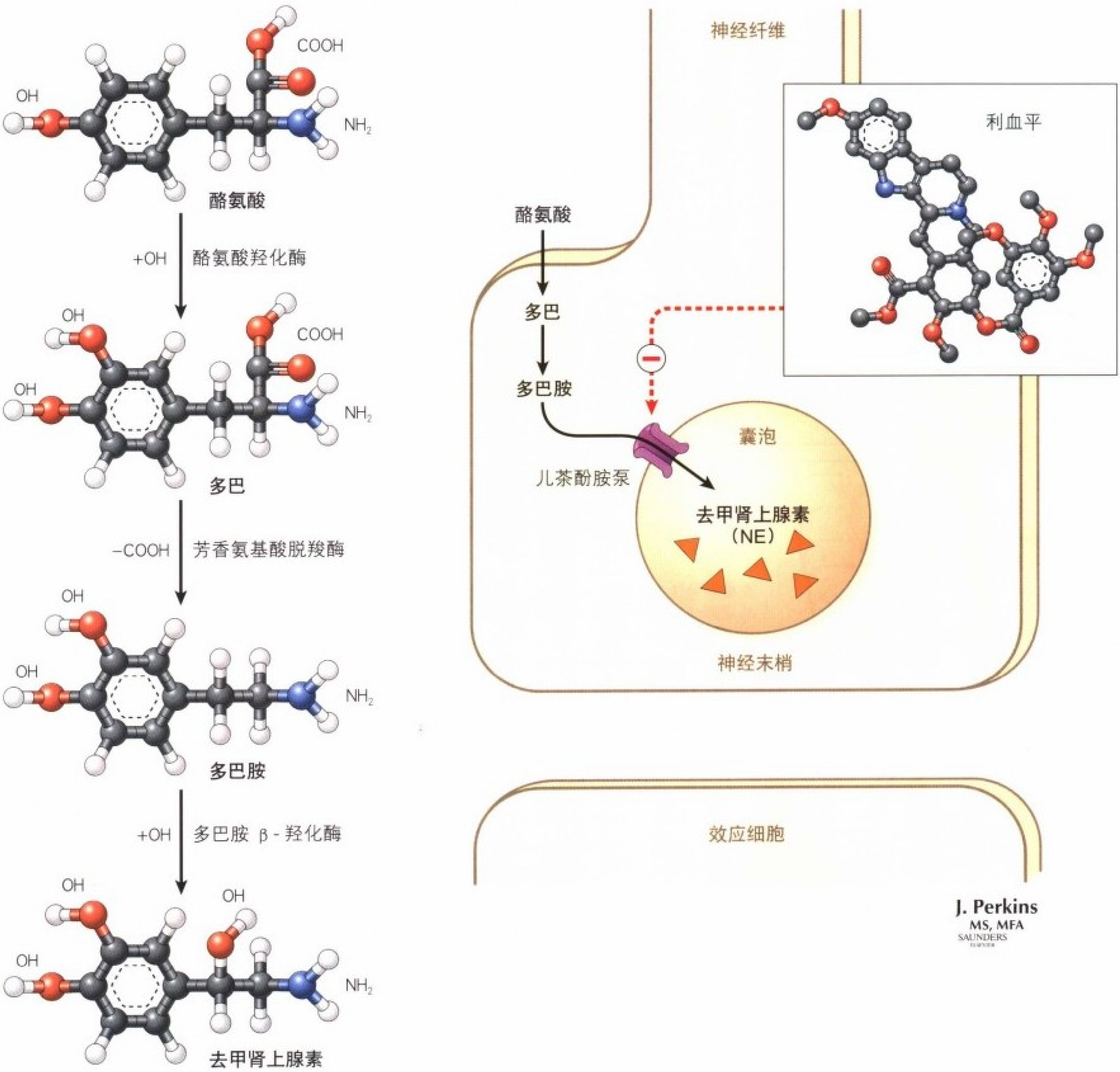


图 4-5 儿茶酚胺的合成和储备

去甲肾上腺素的合成起始于酪氨酸。儿茶酚胺能神经末梢通过主动转运从血液中摄取酪氨酸，酪氨酸羟化酶在酪氨酸的儿茶酚结构上增加一个羟基。酪氨酸的羟化反应是儿茶酚胺合成的限速步骤，当儿茶酚胺水平增高时对该反应有反馈性抑制作用。该反应的产物二羟苯丙氨酸（多巴）又在芳香氨基酸脱羧酶的作用下转变为多巴胺，它是天然存在的三种儿茶酚胺物质之一。多巴胺通过儿茶酚胺泵进入囊泡中，在囊泡中被羟化形成去甲肾上腺素。囊泡中的儿茶酚胺水平明显高于胞质中。利血平是一种能抑制囊泡儿茶酚胺泵的药物之一，它能抑制囊泡对儿茶酚胺的摄取而降低儿茶酚胺的水平。神经元胞质中儿茶酚胺维持在较低水平是通过囊泡中儿茶酚胺泵的摄取作用以及线粒体上单胺氧化酶对儿茶酚胺的降解作用来实现的。

PDG
PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

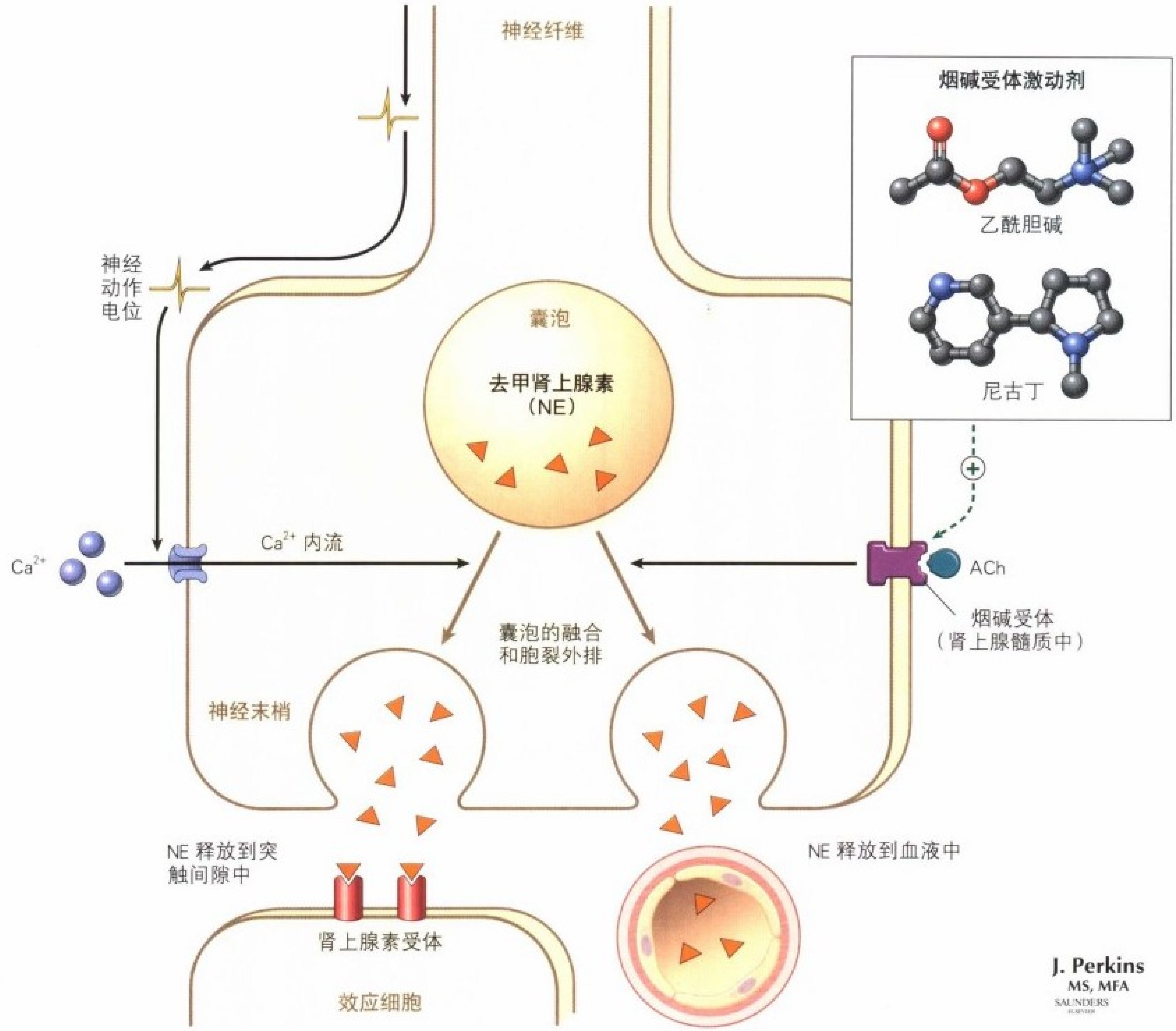


图 4-6　去甲肾上腺素释放的调节

囊泡中去甲肾上腺素的释放依赖于神经末梢的去极化以及钙离子的内流。钙离子的内流促进囊泡膜与突触前膜的融合，随后胞裂外排。在肾上腺髓质中，Ach 作为一个交感神经节神经递质，作用于烟碱受体促进儿茶酚胺释放进入血液中。此外一些药物也能促进儿茶酚胺的释放。某些实验条件也可能降低肾上腺髓质以及交感神经节中 Ach 的烟碱样作用。因烟碱受体激动剂作用于胆碱受体后能明显地促进儿茶酚胺从交感神经节后纤维和肾上腺髓质中的释放。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

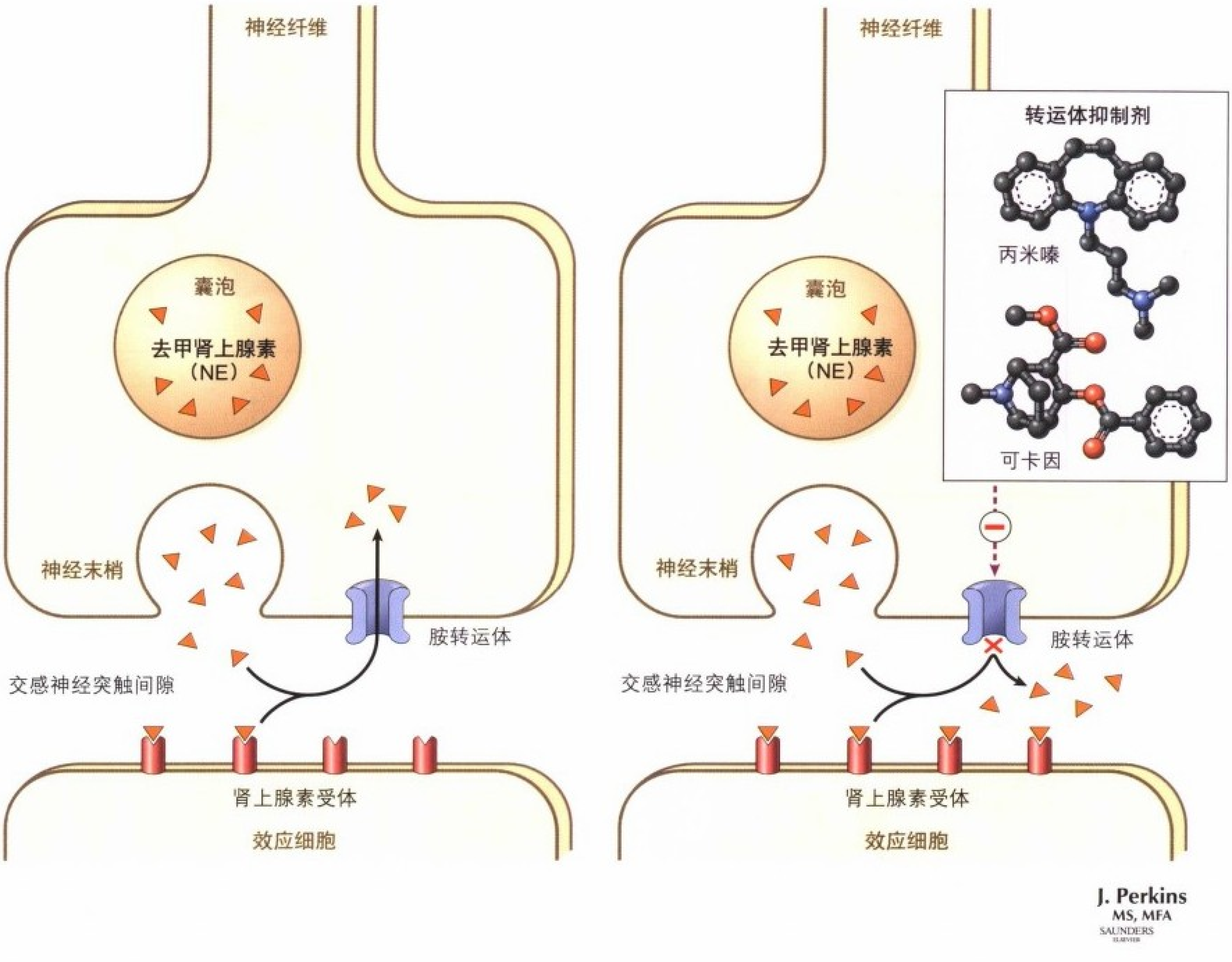


图 4-7　去甲肾上腺素的失活

NE 的失活主要依赖于胺转运体的重摄取作用。这类转运体是存在于神经末梢突触前膜上的膜蛋白家族，能转运各种不同的神经递质。这类胺转运体是由钠离子梯度所驱动的，而且它选择性作用于NE和EPI，并且能被可卡因和三环类抗抑郁药丙米嗪所抑制。在交感神经末梢上 NE 的重摄取是 NE 失活的主要机制。胺转运体的抑制剂不仅能加强交感神经的兴奋作用，而且也能增强可能被交感神经末梢吸收药物的作用。在一些交感神经比较丰富的组织如心肌，儿茶酚胺主要经神经末梢被摄取。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

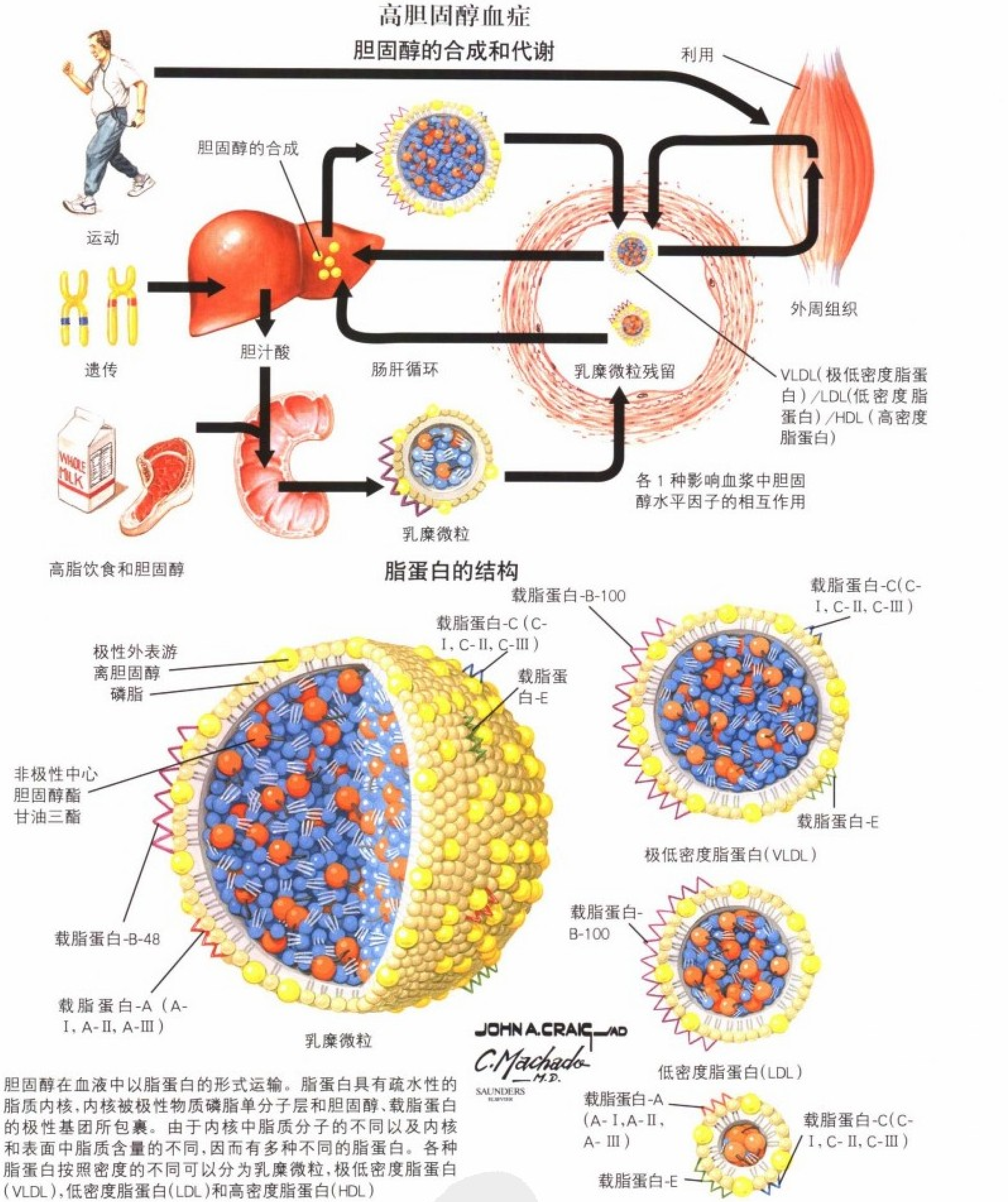


图 4-8　高胆固醇血症的病因

胆固醇是一个存在于细胞膜上的简单脂质分子，它是类固醇、胆汁酸、维生素 D 合成的前体物质，而且也是动脉粥样硬化斑块中的主要成分之一。血液中所含有的胆固醇主要由肝脏中的乙酰辅酶 A 所合成，并以胆汁盐的形式被排泄。只有 25% 的胆固醇来源于食物中，但是高脂饮食能促进肝脏胆固醇的合成，引起血中胆固醇水平的上升。HMG-CoA 被 HMG-CoA 还原酶还原的反应是胆固醇合成的限速步骤，受负反馈抑制所调控。当机体胆固醇摄取较少时，肝脏和小肠则增加了胆固醇的合成。胆固醇形成动脉粥样硬化斑块作用与低密度脂蛋白(LDLs)有关，它能促进斑块的形成。而高密度脂蛋白(HDLs)能清除动脉中的胆固醇并将它运输到肝脏。HDLs 清除动脉粥样硬化斑块中胆固醇的作用减慢了动脉粥样硬化的病理发生过程。控制胆固醇和 LDL 水平也是治疗各种心脏疾病的主要策略。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

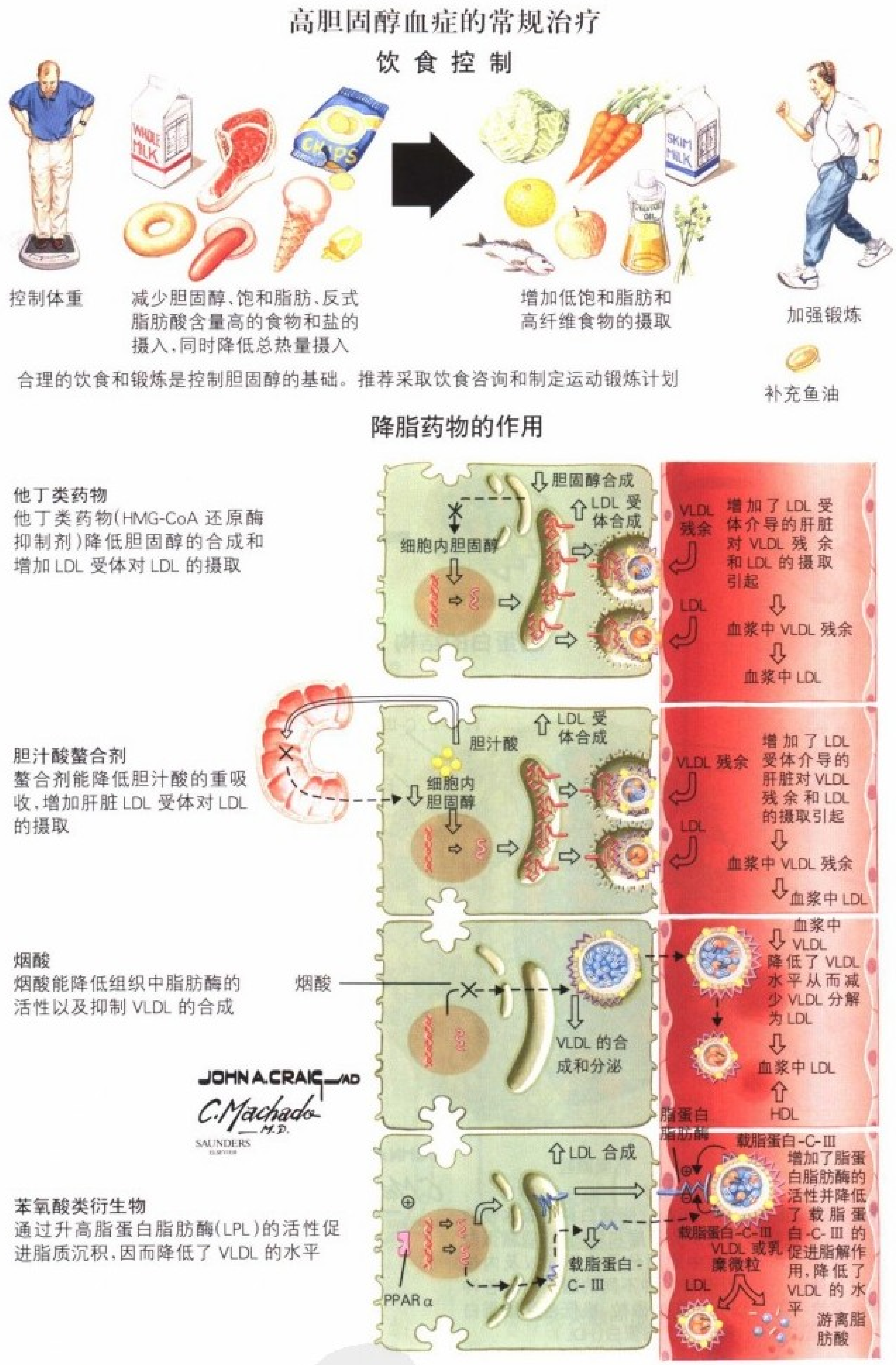
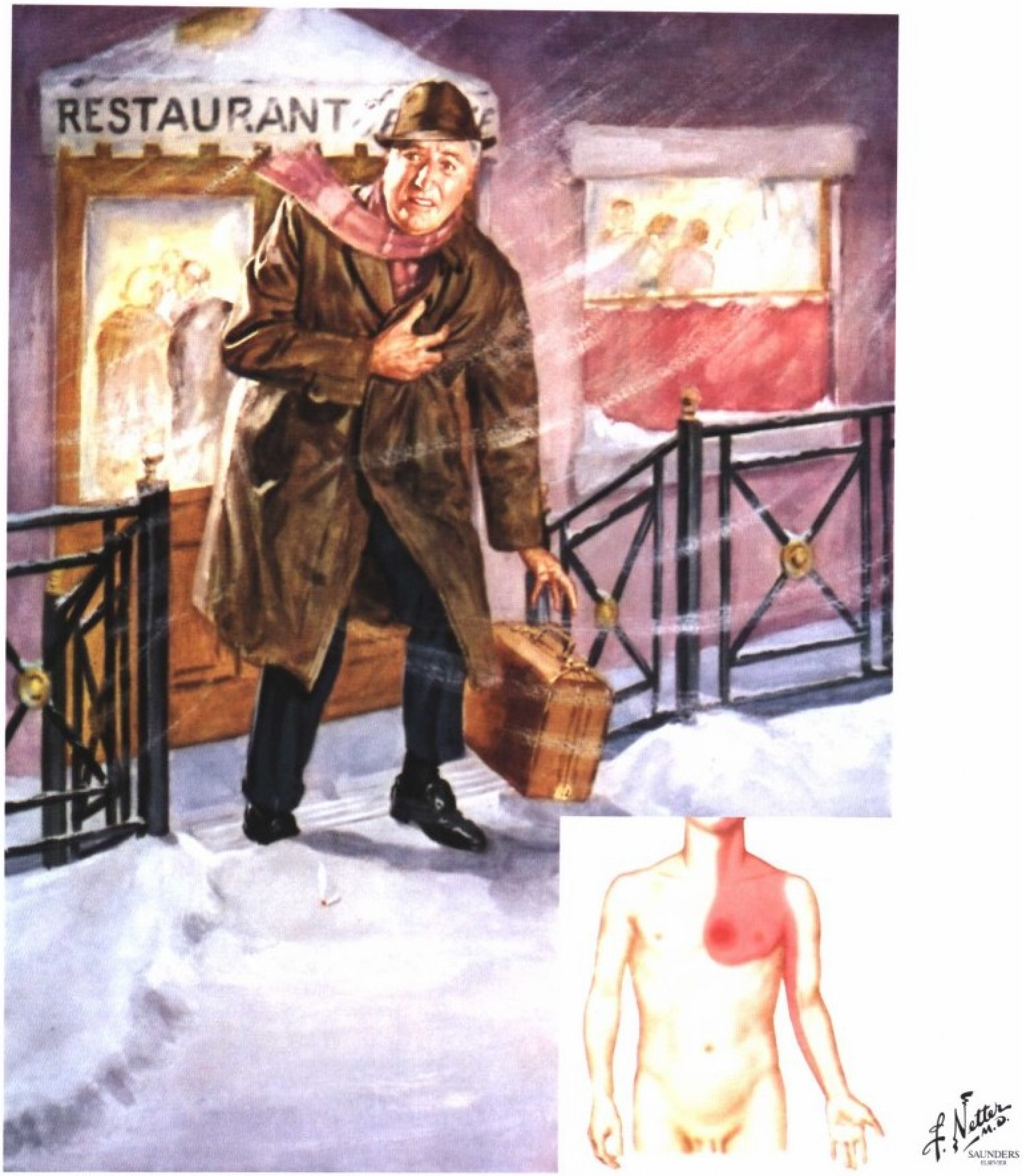


图 4-9 高胆固醇血症的药物治疗

高胆固醇血症药物治疗的基本目标是降低 LDL 的水平和升高 HDL 的水平。其中最好的治疗药物是他丁类药物：洛伐他丁，氟伐他丁，普伐他丁，辛伐他丁，阿伐他丁。它们能抑制 HMG-CoA 还原酶的活性而抑制肝脏中胆固醇的合成，因此血中胆固醇清除增加。他丁类药物能减少低密度脂蛋白胆固醇的水平约 60%，但是副反应也随之产生。烟酸能降低血中总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇并能升高高密度脂蛋白胆固醇的水平，但是当治疗剂量达到推荐每日剂量的 100 倍时，它就产生毒性作用。一些树脂如消胆胺、降胆宁能结合到肠道中的胆汁酸，从而抑制其被重吸收到肝脏。而肝脏需要胆固醇来合成胆汁酸，因而促进了血液中的胆固醇被摄取到肝脏。此外苯氧酸类衍生物能降低甘油三酯的水平并能明显升高 HDL 的水平。低剂量的阿司匹林也能抑制血小板中血栓素 A_2 的合成，抑制了血小板的聚集同时降低了血液的粘稠度。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com



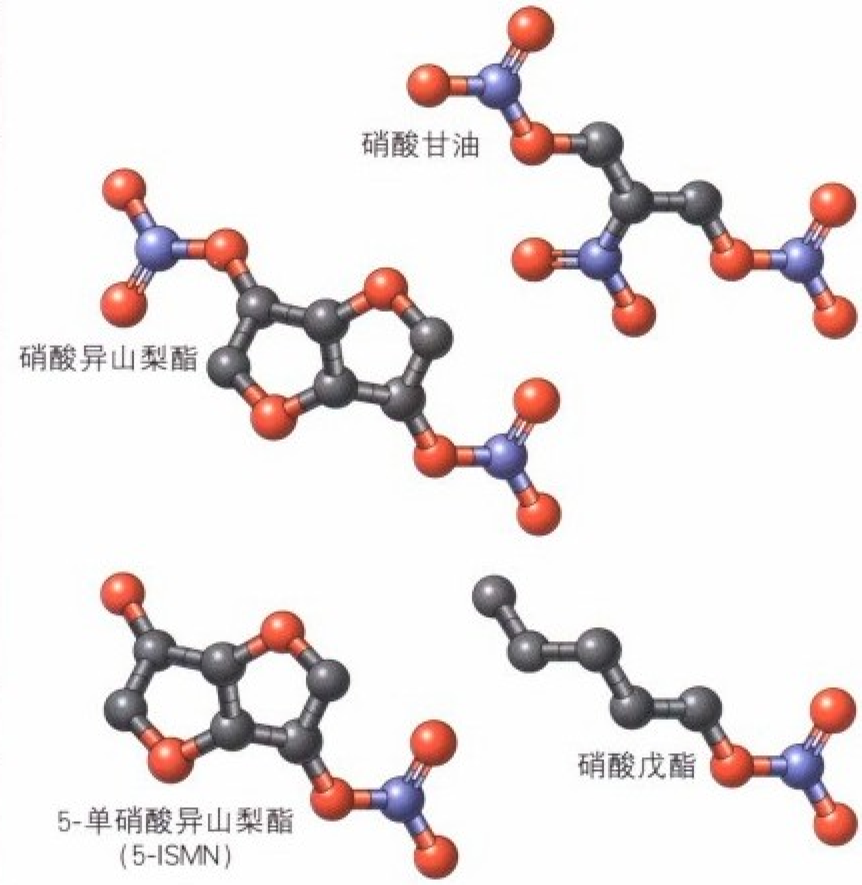
心绞痛的常见诱因：运动、饱食、寒冷和吸烟　　心绞痛的特征性疼痛分布

图 4-10　心绞痛概论

心绞痛，是发生在胸部的剧烈疼痛，并能放射到颈部和上肢。常见的心绞痛主要是由运动引起，此外情绪、饮食和寒冷气候等也是诱因。由年老、吸烟、高胆固醇血症、肥胖和糖尿病等引起的血管管腔的缩小，最终导致对心脏的供血减少诱发心绞痛。心绞痛分为以下三种类型：①稳定型心绞痛（又称为劳累性或典型性心绞痛），主要由动脉粥样硬化所引起，对它的治疗为降低心脏负荷，增加心肌血流量；②血管痉挛性心绞痛（变异型心绞痛或 Prinzmetal 心绞痛），由冠状动脉剧烈的痉挛所引起，常在休息时发作，对它的治疗是解除血管痉挛；③不稳定型心绞痛（上升型心绞痛），在无任何刺激时发作。心绞痛的治疗药物主要为硝酸酯类药物和 β 受体阻断剂，如果血管发生痉挛，也采用钙拮抗剂。此外降低血小板活性以及抑制血栓形成的药物也有助于降低不稳定型心绞痛病人的死亡率。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

硝酸酯类药物	
药物	**作用持续时间**
"短效"	
硝酸甘油，舌下给药	10-30 分钟
硝酸异山梨酯，舌下给药	10-60 分钟
硝酸戊酯，吸入给药	3-5 分钟
"长效"	
硝酸甘油，口服长期给药	6-8 小时
硝酸甘油，2% 软膏	3-6 小时
硝酸甘油，缓释，口含	3-6 小时
硝酸甘油，缓释，经皮给药	8-10 小时
硝酸异山梨酯，舌下给药	1.5-2 小时
硝酸异山梨酯，口服	4-6 小时
硝酸异山梨酯，口嚼	2-3 小时
单硝酸异山梨酯	6-10 小时
副作用	
头痛、心动过速（心率异常加快）、直立性低血压、面颊潮红、出现耐受性；禁止与西地那非同时使用	



NO 的舒张血管作用

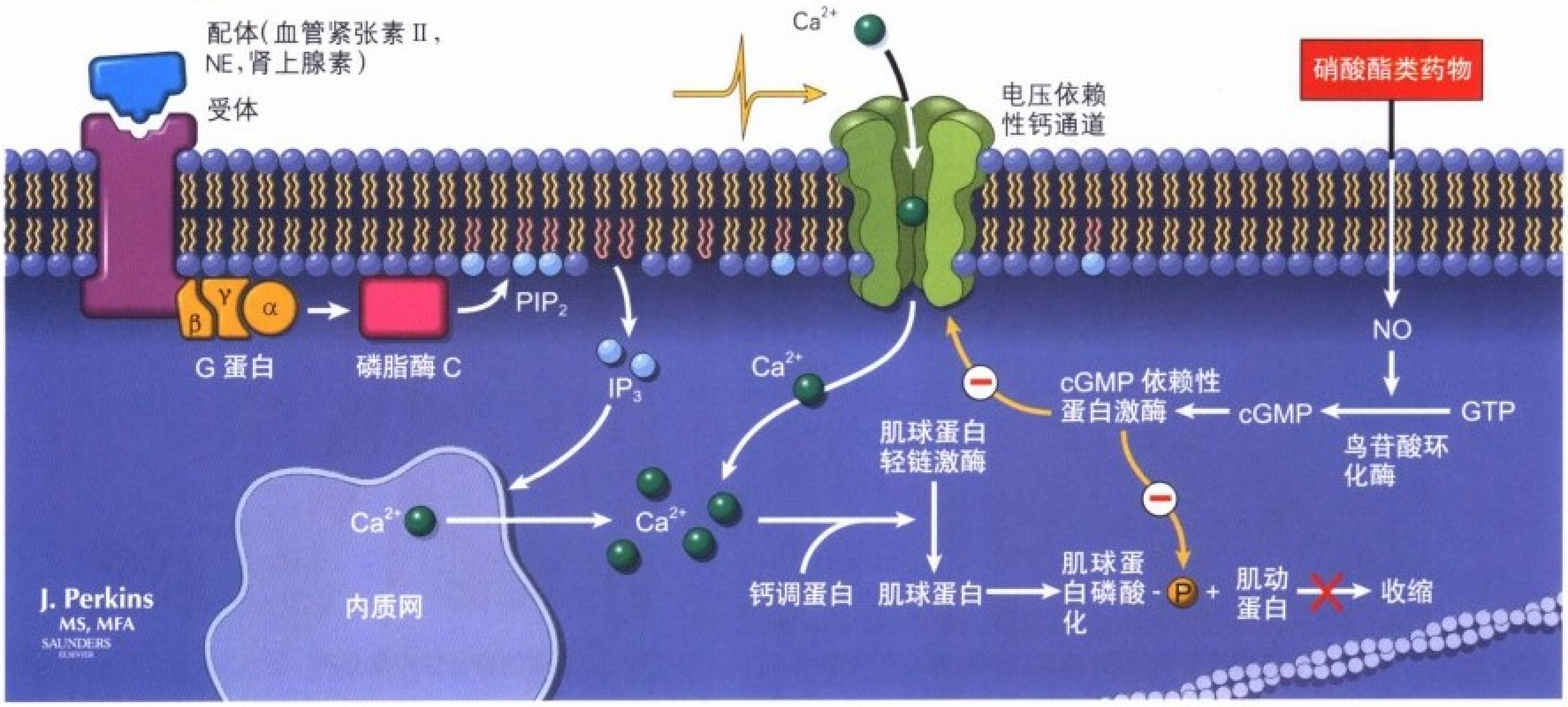


图 4-11 硝酸酯类药物：种类，用药规则，药理作用和副作用

有机硝酸酯类药物是与 NO 相关的舒张血管活性药物。最常用的硝酸酯类药物有硝酸甘油（GTN）、硝酸异山梨酯、5-单硝酸异山梨酯（5-ISMN）。其他种类的硝酸酯类药物如硝酸戊酯、硝酸异丁酯也具有活性基团硝基。尽管各种硝酸酯类化合物的化学结构差异很大，但是其结构中均具有 −NO 基团，它们具有相似的药理作用。硝酸甘油口服能完全被吸收，但是经过肝脏的首过效应后被代谢，尽管其二硝酸盐代谢产物仍可能具有治疗作用。5-单硝酸异山梨酯能避免首过效应，因而口服后能完全发挥治疗作用。硝酸酯类药物舌下给药能缓解各种急性症状，口服或经皮给药虽然起效慢但作用较持久可以发挥预防作用。长期使用硝酸酯类后产生耐受，其疗效降低，而含巯基的药物 N-乙酰半胱氨酸能明显抑制这种耐受。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

动脉粥样硬化：不稳定型斑块的形成

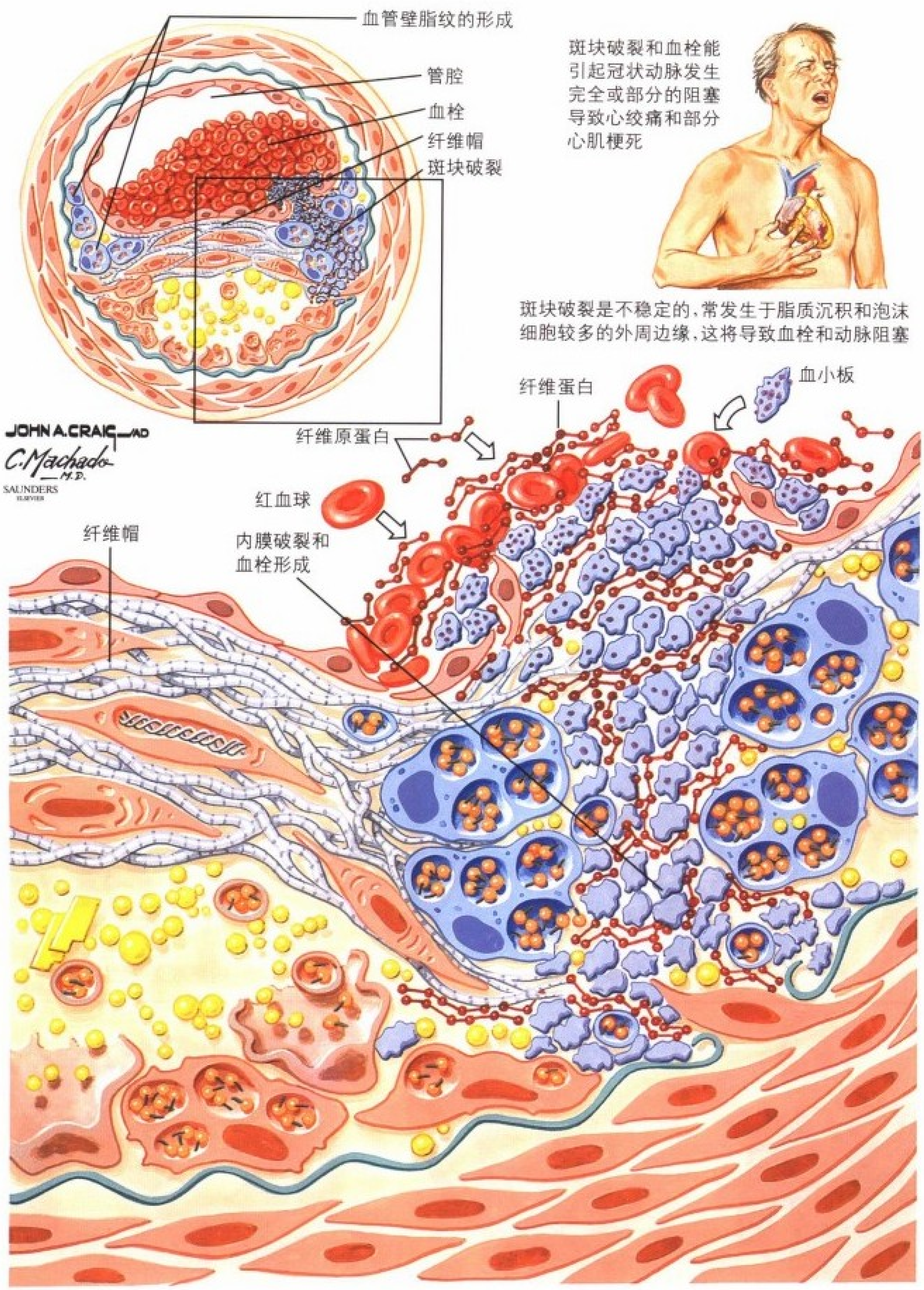


图 4-12　硝酸甘油的治疗心绞痛作用

心绞痛的药物治疗对策是舒张血管，降低心脏的工作负荷，增加心脏供氧。对于心绞痛病人，这类药物长期应用可减少心绞痛的发作次数，预防剧烈运动后心绞痛的发作以及缓解心绞痛症状。硝酸甘油（短效、长效或者静脉注射型）是治疗心绞痛、急性心肌梗死（AMI）、或慢性心衰（CHF）的常用药物。该类药物通过释放 NO、硝酸甘油能促进静脉的舒张，抑制静脉的回流，减轻心脏的前负荷，减轻心室的工作量，舒张冠状动脉，降低外周血管阻力。其副作用是低血压和头痛。与硝普钠相比，硝酸甘油降低静脉回流的作用稍强，但是其舒张动脉作用则稍弱。硝酸甘油不能和西地那非合用，否则将引起严重的低血压，并干扰肝素的抗凝血作用。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

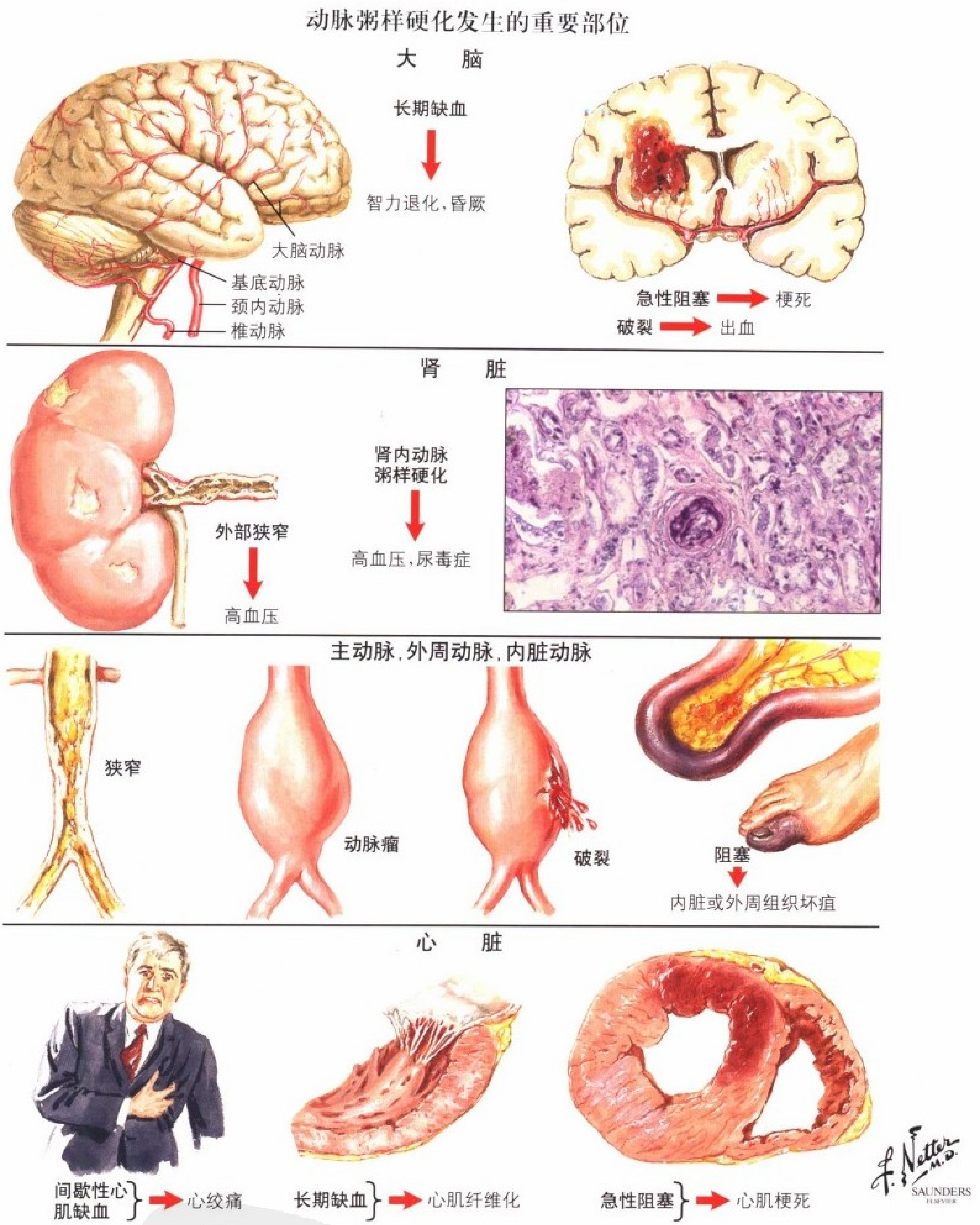


图 4-13 硝酸甘油的作用机制

硝酸甘油通过释放 NO 舒张心血管系统和神经系统中的血管。促进 NO 释放的药物是治疗高血压，心脏病，以及其他血流相关性疾病的常用药物。心脏病是由于缩血管性物质以及血管管腔的缩小导致血液不能正常流经心脏。NO 能扩张血管，因而增加了血流量。硝酸甘油释放 NO 后，NO 被扩散到细胞中激活了可溶性鸟苷酸环化酶，鸟苷酸环化酶将 GTP 转变成第二信使 cGMP。cGMP 通过调节蛋白激酶 G，两种磷酸二酯酶(PDE-2 和 PDE-3)和各种离子通道的活性发挥作用。NO 也能促进蛋白质的亚硝基化，与过渡金属发生相互作用，此外对 DNA 也产生直接的调节作用。因而硝酸甘油通过 NO-cGMP 通路促进血管的舒张和降低心绞痛发生时血压的升高。

PDG
PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

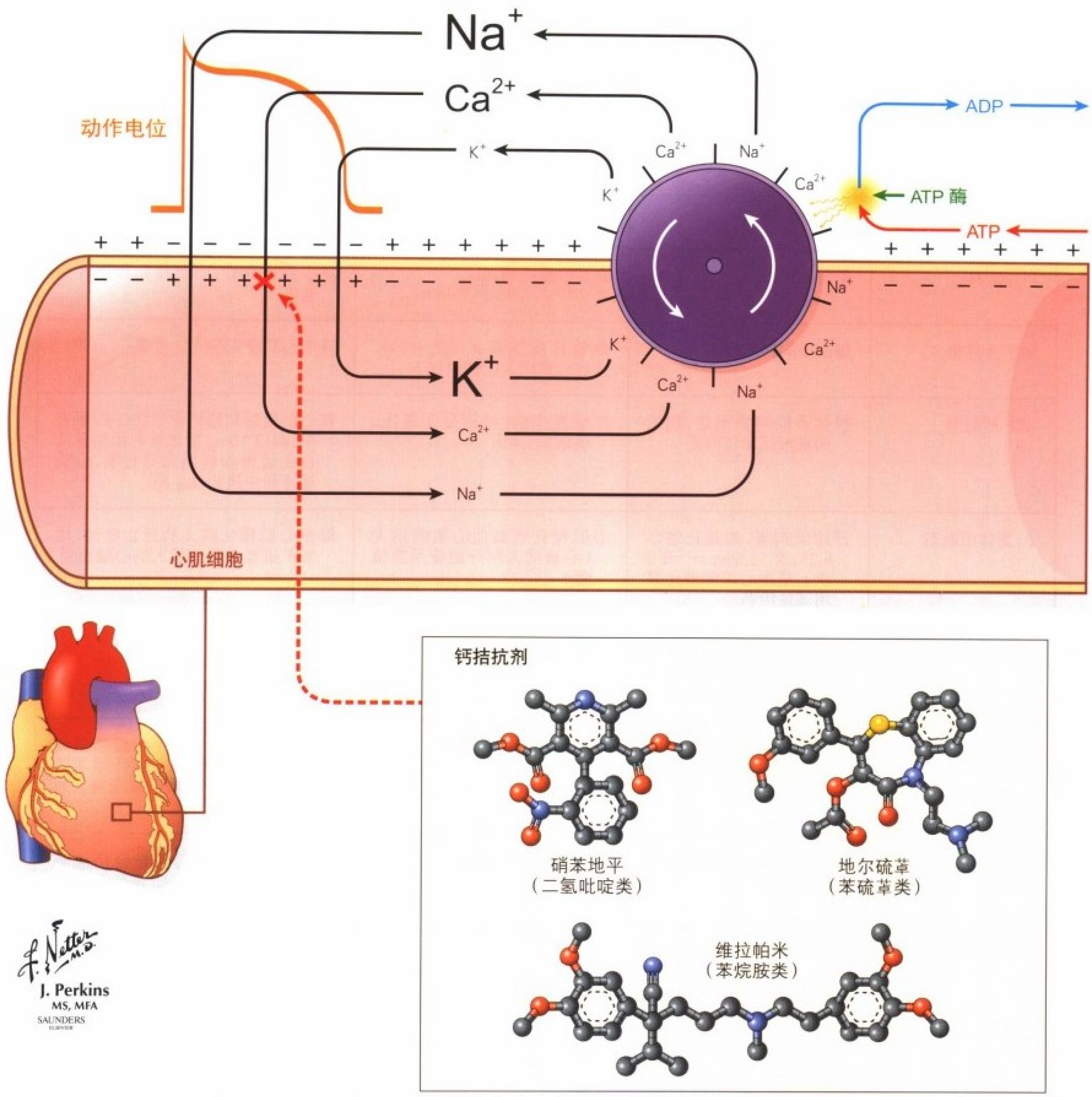


图 4-14 钙拮抗剂

钙拮抗剂(calcium channel blockers, CCBs)通过阻断心肌细胞上L型电压依赖型钙通道抑制细胞外钙离子的内流，从而抑制心肌细胞的去极化和依赖钙离子的传导。钙离子能结合到平滑肌上的钙调蛋白和心肌上的肌钙蛋白从而引起肌肉的收缩。钙拮抗剂能阻断这些过程，减弱了心肌的收缩。钙拮抗剂分为三类：①二氢吡啶类(硝苯地平，尼莫地平，尼卡地平)；②苯烷胺类(维拉帕米)；③苯硫䓬类(地尔硫䓬)。后两种钙拮抗剂具有负性肌力作用，能降低窦房结和房室结的传导速率，其最终效应是负性肌力、负性频率和负性传导作用。钙拮抗剂的作用是降低心脏后负荷(不是前负荷)、冠状动脉阻力和心脏工作负荷，有利于增加冠脉血流量和心脏供氧。其副反应是舒张血管，低血压，心血管病事件，胃肠道出血和癌症。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

稳定型心绞痛病人药物治疗概况

药物	剂量[注]	适用病人	临床治疗效果
阿司匹林	每日 80-325mg	血管性疾病病人	减少病人死亡,心肌梗死和中风的发生
他丁类药物	根据不同药物而定	血管性疾病病人(LDL>130),冠心病病人(LDL>100)	降低心肌梗死病人死亡率
ACE 抑制剂	根据不同药物而定,初始剂量根据血压而定	血管性疾病(特别是高血压、糖尿病)病人	在心脏预后和预防评估(HOPE)研究中,每日 10mg 雷米普利能明显降低血管性疾病病人死亡率、心肌梗死和中风的发生率
β 受体阻断剂	开始低剂量(如美托洛尔 6.25 或 12.5mg 一日 2 次),根据心率和血压采用滴注给药	心肌梗死或其他心肌病病人(心衰病人刚开始使用需慎重)	降低心肌梗死病人的死亡危险,增加扩张型心肌病病人的心输出量
硝酸酯类药物	必要时采取舌下含服或口腔喷雾给药,此外还有长效口服和经皮给药	有心绞痛症状的病人	无
钙拮抗剂	根据不同药物而定,初始剂量根据血压和心率	有心绞痛症状的病人	无有益作用;硝苯地平将威胁急性冠脉综合征病人的生存;地尔硫卓将威胁左心室功能衰竭病人的生存
华法林	根据不同反应而定,需要长期监控	某些血管性疾病病人	当 INR>2 时,与阿司匹林合用能降低病人死亡率、心肌梗死和中风的发生率;出血危险增加 1.9 倍

译者注:以上计量是以西方人为标准,临床应用仅供参考。

图 4-15　心绞痛治疗药物概况

目前心绞痛的药物治疗策略已经由缓解症状发展为提高病人的生存率。为了提高病人的生存率并降低心血管疾病事件的发生,临床上应用的药物有阿司匹林、他丁类药物(HMG-CoA 还原酶抑制剂,如洛伐他丁)、β 受体阻断剂(普萘洛尔,美托洛尔),这些药物能降低心肌梗死或左心室功能障碍病人的死亡率。当 β 受体阻断剂和利尿剂无效、产生耐受或病人不宜使用这些药物时,则推荐使用血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂(依那普利,卡托普利)。硝酸酯类(硝酸甘油)和钙拮抗剂(地尔硫䓬)尽管有利于缓解心绞痛症状,但是不能明显提高病人的生存率。此外华法林也能降低心血管疾病事件的发生和降低病人的死亡率。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

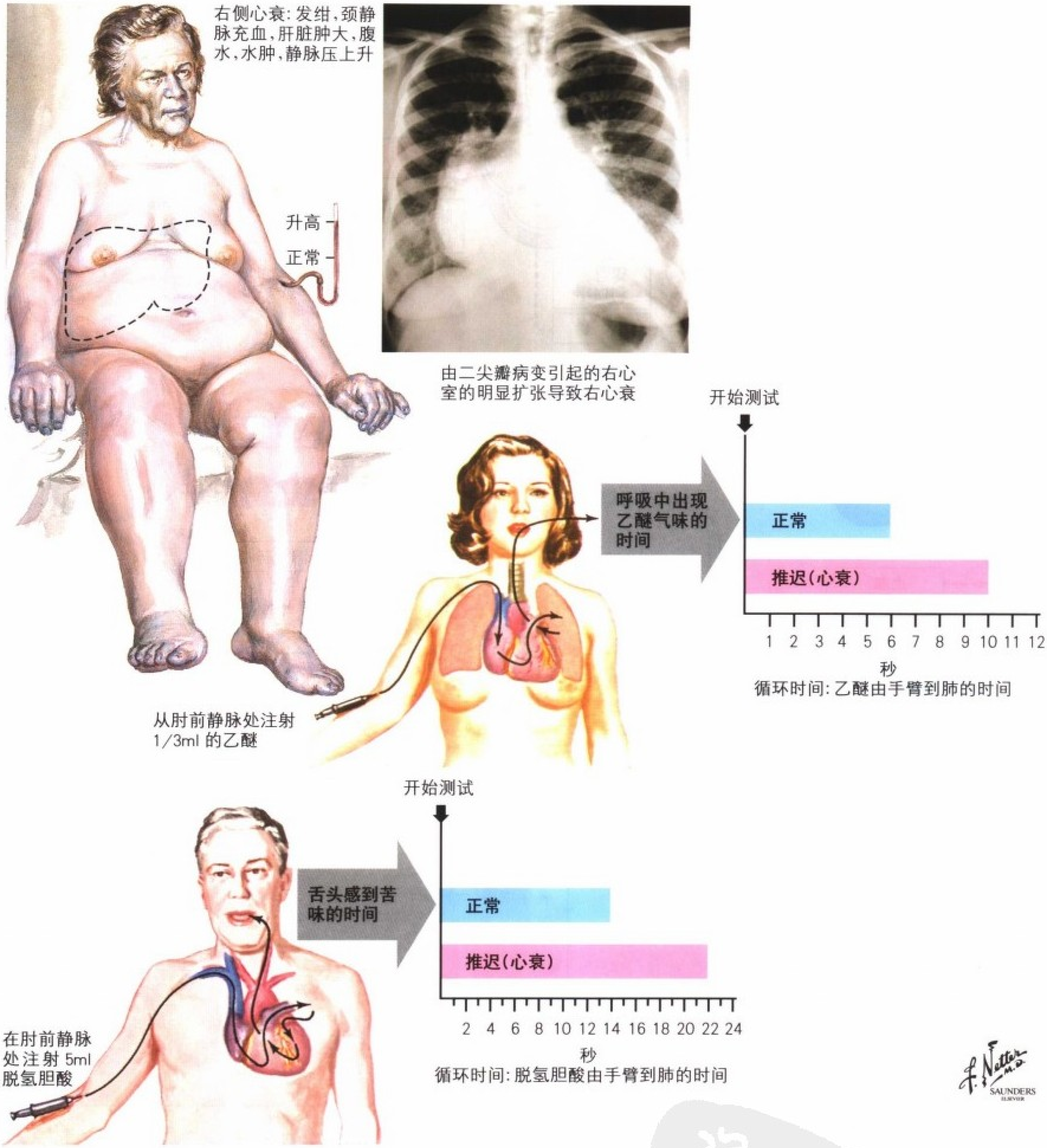


图4-16 心力衰竭概述

65岁以上的心衰病人住院的常见原因是在维持正常的灌注压下，心脏和血液不能满足外周组织代谢的需求。心脏收缩功能障碍是指心室不能正常的排空，舒张功能障碍是指心室不能正常的充盈。年老、吸烟、肥胖、脂肪、胆固醇、缺乏锻炼、病毒、遗传缺陷都能促进心衰的发生，同时高血压病人和糖尿病病人患心衰的危险性也增加。在心脏动脉上的脂质沉积导致了冠状动脉的病变。由于供血量的减少，心肌的工作强度代偿性增大。当心肌梗死发生后，心肌中氧和营养物质减少，引起心肌组织的损伤。当心脏的瓣膜不能正常开关，也将增加心脏负荷。在慢性阻塞性肺疾病(COPD)中，肺功能的异常导致心脏为了输送血氧到全身而增加工作量。心脏的超负荷工作最终导致心衰。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

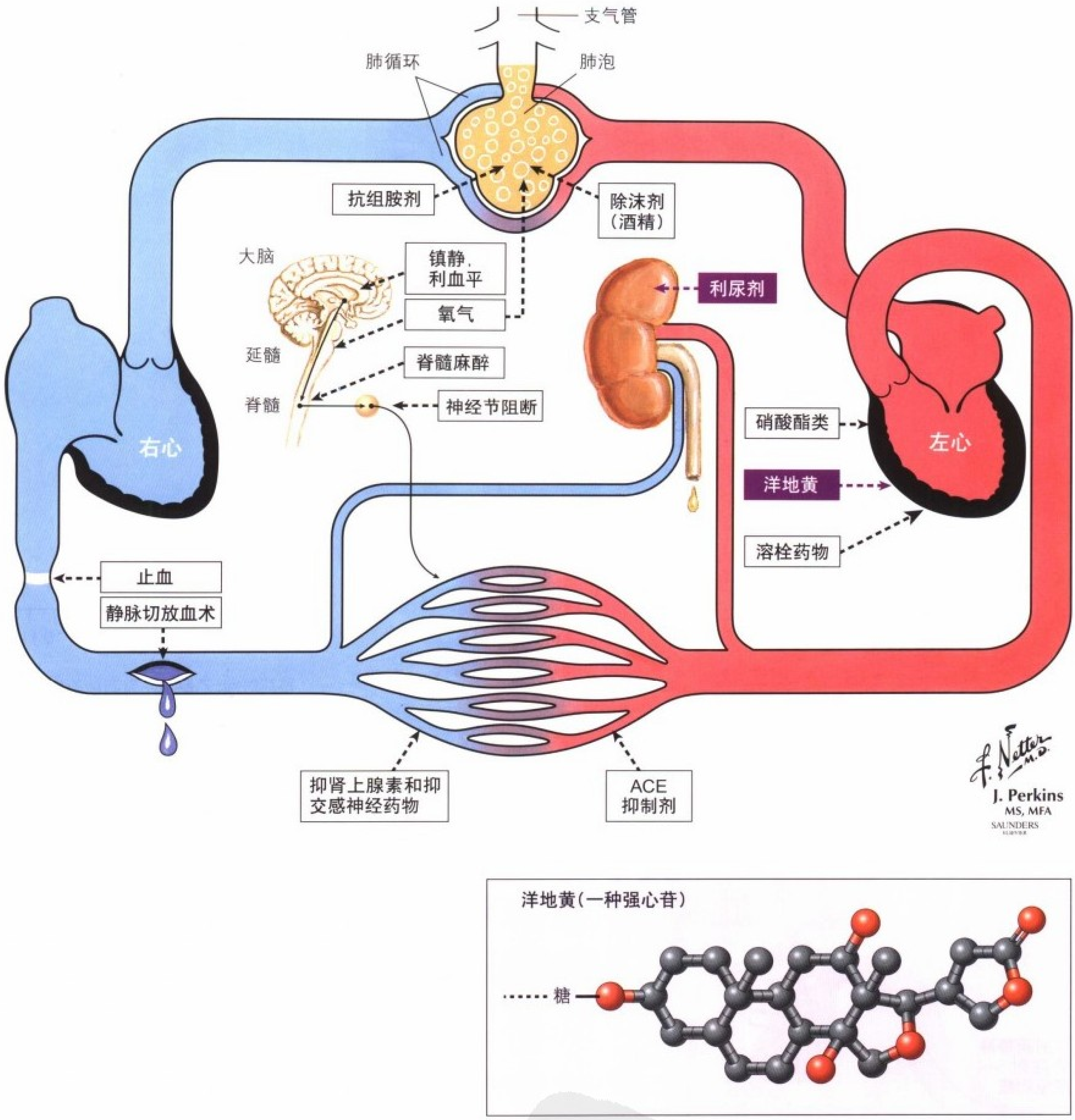


图 4-17　心衰的治疗

心衰是由心脏负荷过大引起的，由其他疾病引起的心衰（如甲状腺功能亢进）可以通过治疗原发疾病治愈心衰；手术方法可以治疗部分器质性病变。血栓引起心脏缺血和供氧不足，导致急性心肌梗死（AMI）。心肌的损伤是引起心衰的主要原因，药物治疗改善心肌损伤将提高病人的生活质量和生存率。通常采用两种以上药物合用来治疗心衰。利尿剂通过降低水和钠潴留将有助于降低病人的血容量。强心苷通过激活心肌细胞上的 Na^+-K^+ 泵使心肌收缩力增加。ACE 抑制剂通过降低血压和心脏负荷促进心脏泵血功能的恢复，提高病人的生存率。当不能使用 ACE 抑制剂时，则推荐使用有机硝酸酯类药物。对于急性心肌梗死病人，溶栓药物（阿替普酶）或者纤溶酶原激活物产生纤维蛋白溶酶，通过消化纤维蛋白可溶解血凝块。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

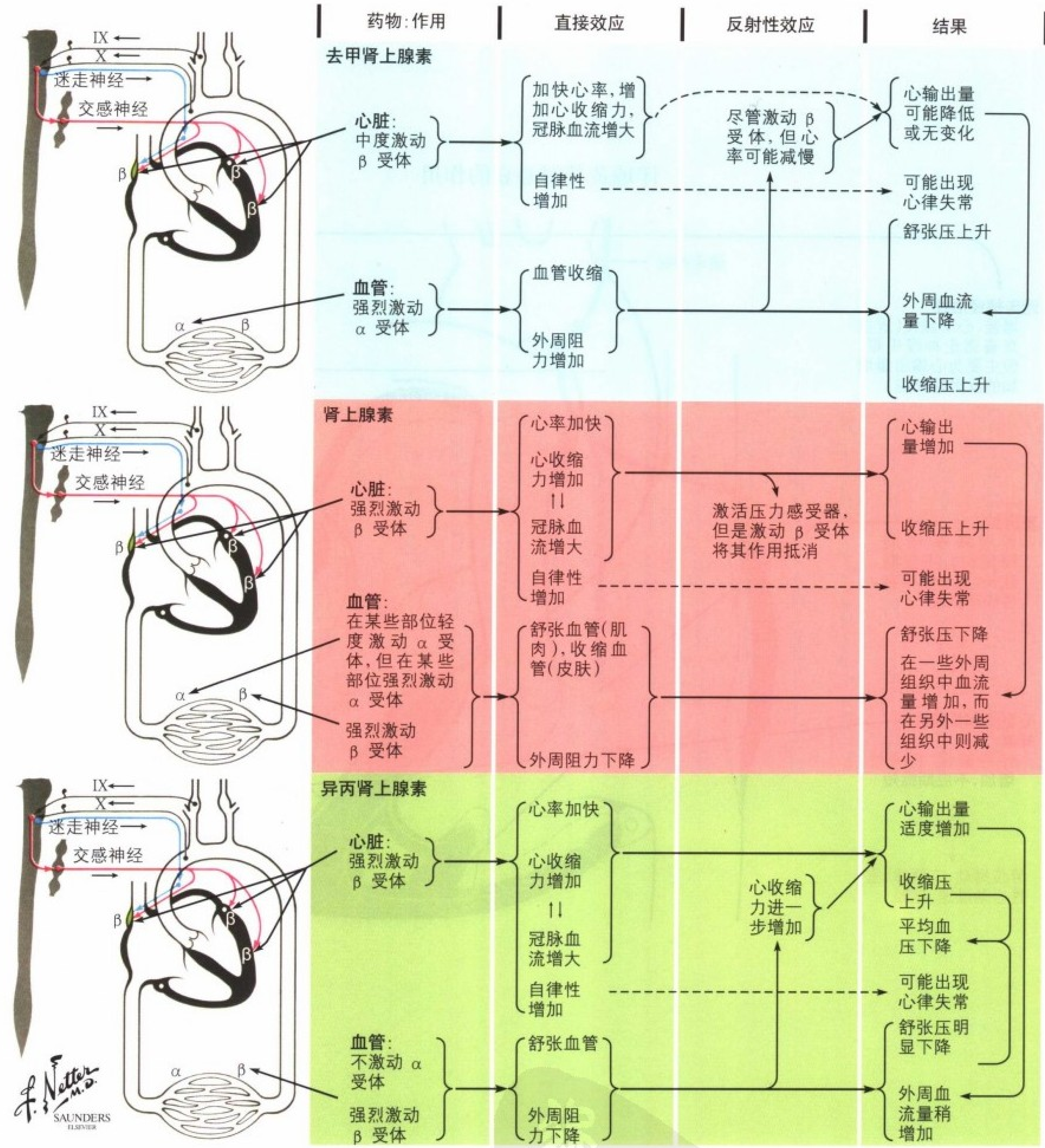


图 4-18　心衰治疗：β 受体激动剂和拮抗剂

β 受体激动剂能兴奋交感神经，将引起心收缩力增加和心率加快，而 β 受体阻断剂能阻断 NE 和 EPI 的作用，降低心收缩力和减慢心率。β 受体阻断剂如普萘洛尔，对劳累性心绞痛有较好的疗效，而对于血管痉挛性心绞痛则无效。它们通常与钙拮抗剂（如二氢吡啶类药物、维拉帕米、地尔硫䓬）或有机硝酸酯类合用，而一种药物容易产生耐受性。因为二氢吡啶类药物不影响窦房结和房室结的传导速度，所以它们不会增加普萘洛尔的副作用。临床上有时也采用三种药物合用。硝酸酯类药物能降低心脏的前负荷，钙拮抗剂能降低心脏的后负荷，β 受体阻断剂能减慢心率，如这三种药物合用对于治疗心绞痛是非常有效的，它们起的作用明显强于 2 种抗心绞痛药物的合用。在多种药物合用中，通常采用二氢吡啶类药物，而不采用维拉帕米、地尔硫䓬。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

洋地黄苷对心衰的作用

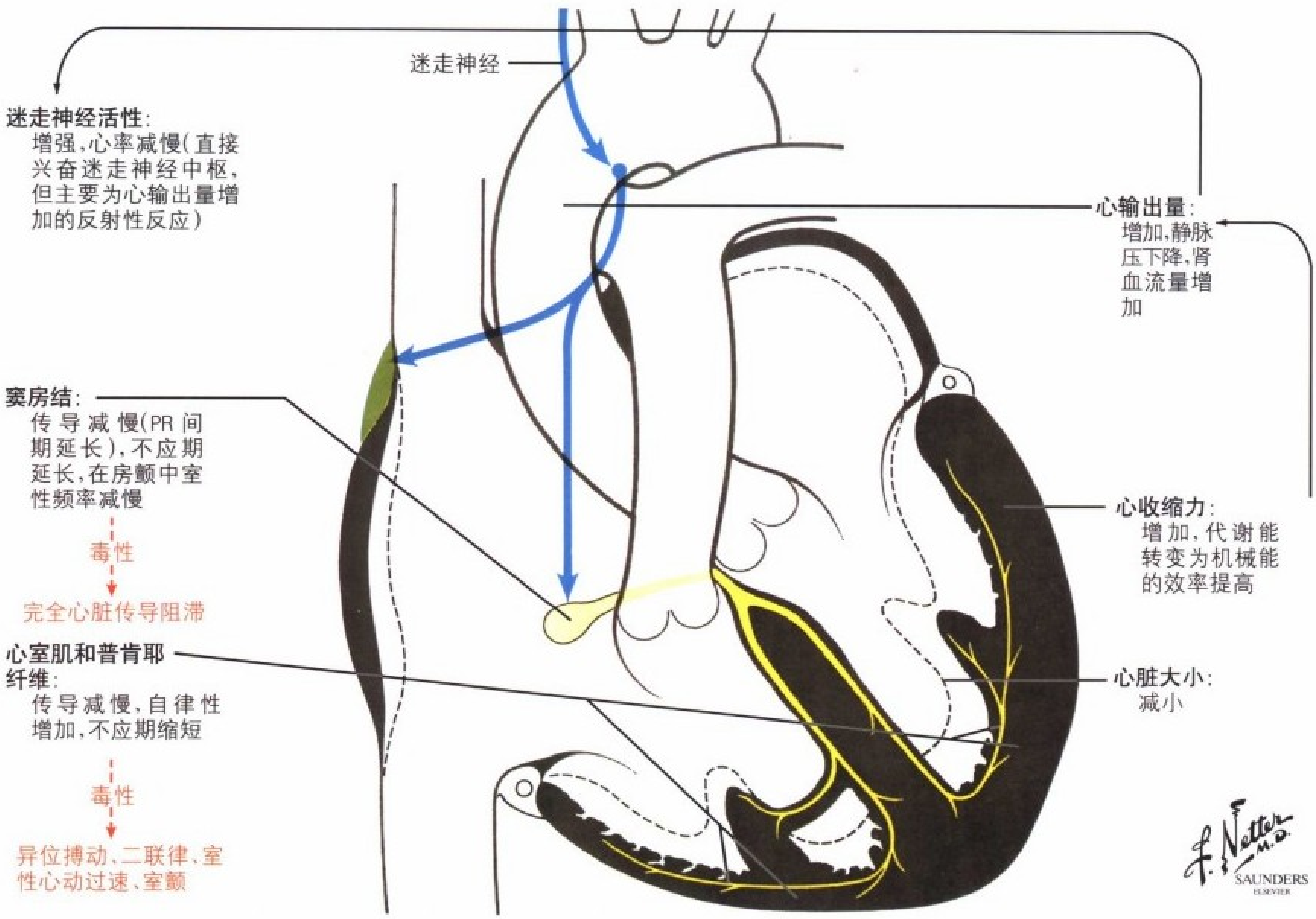


图 4-19 心衰治疗:强心苷

强心苷能抑制心肌细胞上的 Na^+、K^+-ATP 酶,增加细胞中的 Na^+,因而减慢了 Na^+/Ca^{2+} 交换的速率,最终引起了心肌细胞中的 Ca^{2+} 水平上升。强心苷用于治疗心输出量过低伴有房性心律失常。地高辛是其中最常用的药物,洋地黄毒苷适用于需要较长药物半衰期(可达 7 天,而地高辛为 1-2 天)的病人。地高辛的作用依赖于心脏的功能,如心脏功能损伤非常严重,地高辛的效果则不好。当短期服用地高辛改善心肌功能后,有必要接着长期服用地高辛来预防心衰的再次发生。地高辛对一些病人特别是那些即将出现舒张末期血压和容量上升的病人,可以延缓其心脏损伤过程。地高辛也能直接抑制压力感受器的作用降低交感神经的兴奋作用。因为该药物具有毒性,如室性心律失常、胃肠道反应、眩晕、惊厥等,所以有些病人不能使用该药物。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

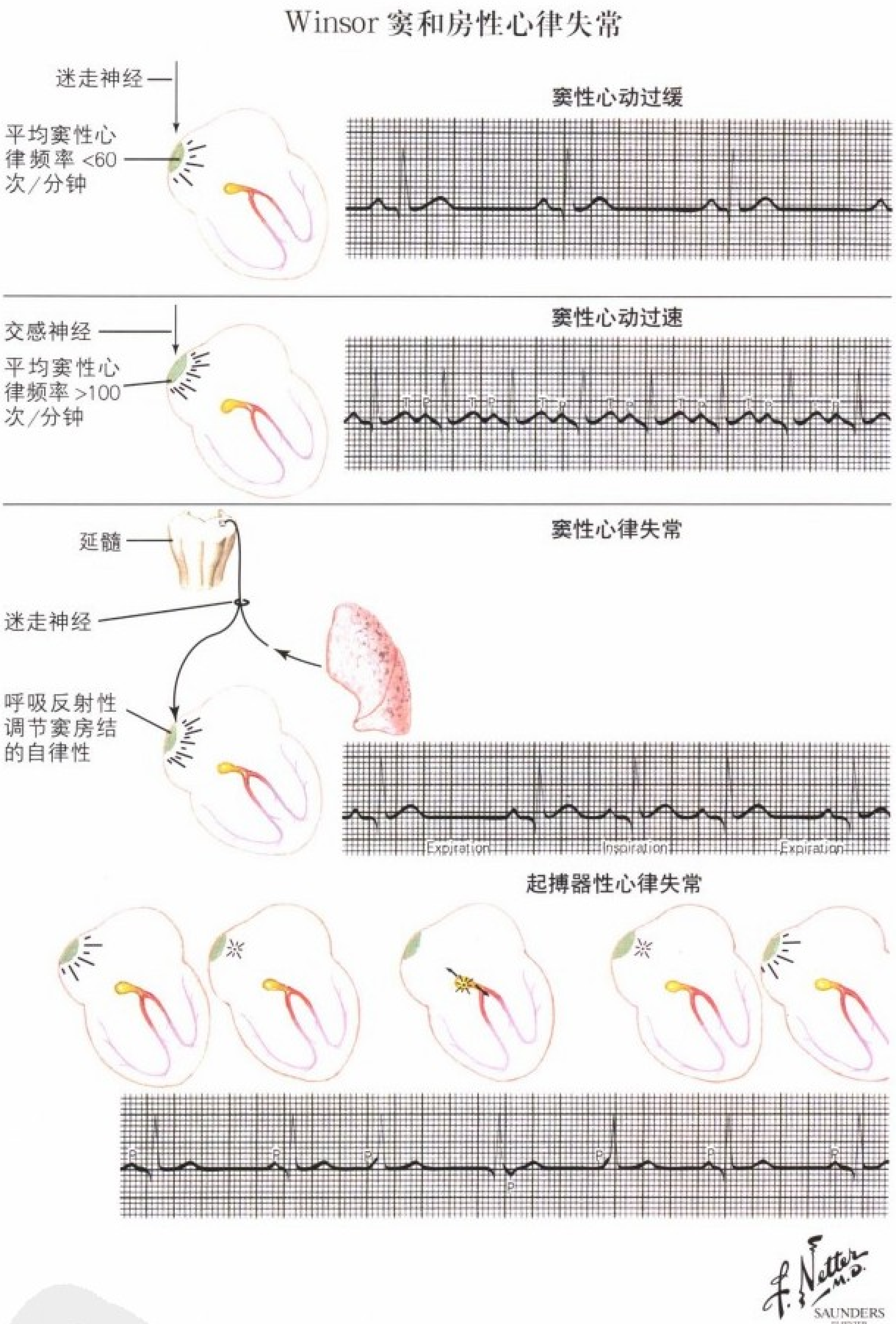


图 4-20　心律失常概述

心律失常是心脏节律性紊乱的表现。窦房结功能的障碍引起了电传导速度的异常。由于心脏所有的部位都能引起搏动，所以心肌的任何部位都能干扰电活动或者掩盖了心肌的节律，由此引起了心肌的异常搏动和心律失常。窦性心律失常是由于窦房结自律性的改变所引起的。在正常情况下副交感神经兴奋引起窦房结的自律性降低，使窦房结每分钟的搏动次数由 100 次减慢到 70 次。有

PDG

我的博客 http://book-life.blog.163.com

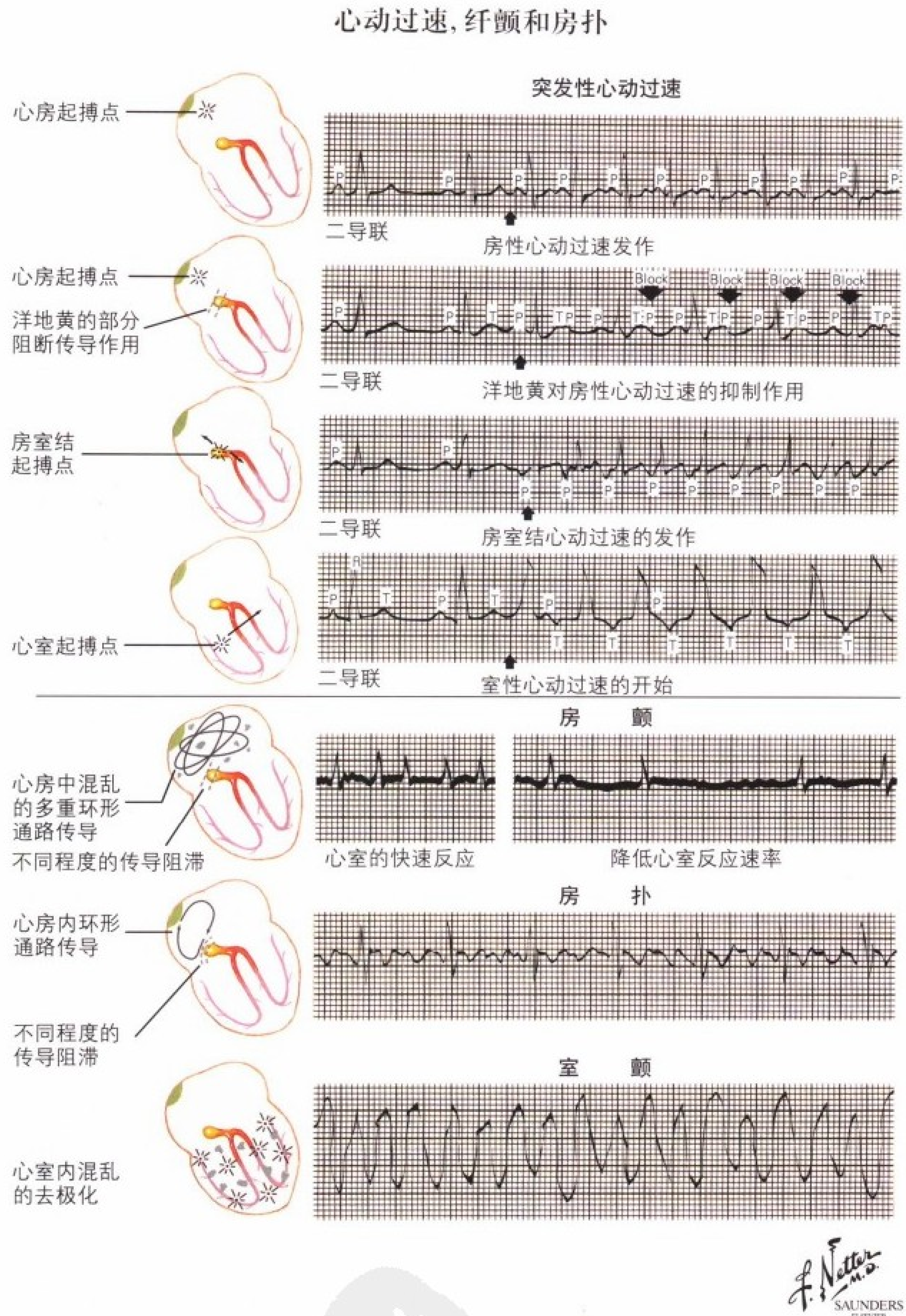


图 4-20　心律失常概述（续）

的心律失常发生较缓和，但是有的则突然发作威胁人的生命。绝大部分心律失常并没有明显的症状，但是病人可能会感到焦虑、头晕、昏厥、心悸。其他一些疾病如心绞痛、高烧、心衰、电解质失衡都能引起心律失常。非药物治疗方法有同步性电击（除颤）、起搏器和射频除颤。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

心律失常的短期(急性期)和长期治疗

心律失常	短期(急性期)治疗	长期治疗
窦性心动过速(>100 次 / 分钟)	治疗潜在的病因	如不能使用 β 受体阻断剂或钙拮抗剂,则考虑在窦房结的上部采取 RFA 治疗
窦性心动过缓(<60 次 / 分钟)	如无明显症状则不干预,如果症状明显而严重(心率 <40 次 /min)而且不能逆转,则考虑暂时使用起搏器	如无明显症状则不干预,如果症状明显而严重(心率 <40 次 /min)而且不能逆转,则考虑永久使用起搏器
房性早搏	如无明显症状则不干预;检查钾和镁的水平	如无明显症状则不干预;检查钾和镁的水平;如果症状明显则考虑使用 β 受体阻断剂
室性早搏	如无明显症状则不干预;检查钾和镁的水平	通过听诊判断 LV 和 RV 的功能以及 LV 壁的厚度: 如听诊正常,通常不干预,如果症状明显则考虑使用 β 受体阻断剂;如听诊异常,则检查病因并使用 β 受体阻断剂
窦房结功能异常	不干预,除非不稳定	永久使用起搏器,如有心动过速的症状则使用 β 受体阻断剂
PR 间期延长	不干预	不干预,除非症状明显
二度房室阻滞		
Mobitz Ⅰ型(Wenkebach 型)	不干预,除非不稳定	症状明显的病人永久使用起搏器
Mobitz Ⅱ型	不干预,除非不稳定	永久使用起搏器
完全心脏传导阻滞	短期使用起搏器	永久使用起搏器
室上性心动过速(SVT)	用腺苷控制 SVT	
预激综合征(Wolff-Parkinson-White 综合征,WPW 综合征)以及潜在的附属传导通路	用腺苷控制 SVT	伴随 SVT 的 WPW 综合征病人需要 EPS 和 RFA 治疗,降低突发死亡的危险
房室结折返性心动过速	用腺苷、美托洛尔和地尔硫䓬控制 SVT	再发作时考虑 EPS 和 RFA
房性心动过速	用美托洛尔和地尔硫䓬控制 SVT	再发作时考虑 EPS 和 RFA

图 4-21 心律失常的治疗

心律失常的药物治疗方案有若干种。华法林,一种抗凝剂用于治疗房颤,预防中风时凝血块的产生。华法林最明显的副作用是出血,从极弱的不可见性出血到威胁生命的大出血都可发生。抗心律失常药物如胺碘酮、索他洛尔能维持心脏正常的节律。抗心律失常药物主要的副作用包括低血压、房室传导阻滞,各种心律失常,以及肺毒性(胺碘酮)和支气管痉挛(索他洛尔)。β 受体阻断

我的博客 http://book-life.blog.163.com

心律失常的短期(急性期)和长期治疗(续表)

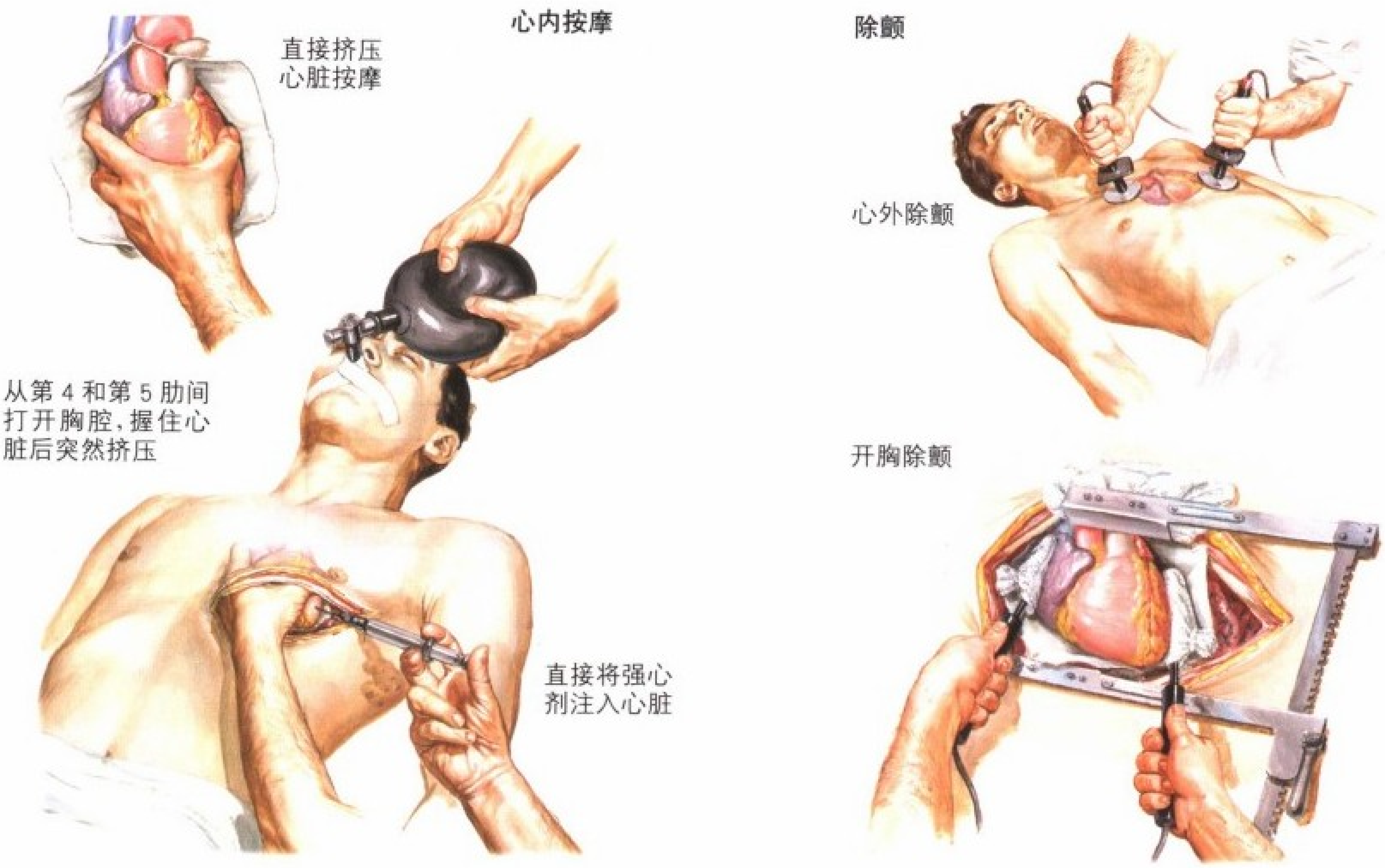
心律失常	短期(急性期)治疗	长期治疗
房颤	控制心率	若 INR 维持在 2.0 到 3.0 之间用华法林治疗,考虑用药物治疗和或 DC 电复律
突发	控制心率	再发作时使用抗心律失常药物,当药物无效时考虑采用局灶性消融术
持续	控制心率	复律,再发作时使用抗心律失常药物。当药物无效时考虑采用局灶性消融术
永久	控制心率	控制心率,窦房结功能异常部分切除以及永久使用起搏器
房扑	控制心率	再发作时考虑采用 RFA
室性心动过速	当不稳定或者抗心律失常药物无效时考虑 DC 复律	通过听诊确定 LV 的功能,安置 ICD,如果听诊正常则考虑 RVOT 或左心室 VT 和消融
室颤	紧急 DC 复律	测量心肌梗死面积,在无急性心肌梗死的情况下考虑安置 ICD
非持续性室性心动过速(3-30 次)	控制心率	射血分数降低时,需作电生理检查;如果确证则需要安置 ICD
左心室衰竭	预防突发性心脏病死亡	如已发生心肌梗死,LV 射血分数 <30%,需要安置 ICD
心肌肥厚	同抗心律失常治疗	任何室性心动过速需要 EPS。如果确证则需要安置 ICD
长 QT 综合征	心脏复苏	β 受体阻断剂/心率每分钟 85 次时则永久使用起搏器/安置 ICD
Brugada 综合征	心脏复苏	安置 ICD,无症状时而 EKG 异常,则采用 EPS ± ICD

注:AV:房室　DC:直流电　EPS:电生理检查　ICD:心内除颤器　INR:国际标准比率　LV:左心室　RFA:射频消融　RV:右心室 RVOT:右心室流出道　VT:室性心动过速　WPW:Wolff-Parkinson-White 综合征,预激综合征

图 4-21　心律失常的治疗(续)

剂(如醋丁洛尔、艾司洛尔、普萘洛尔)能抑制 NE 和 EPI 对心脏的兴奋作用,因而在治疗房颤中能明显减慢心率。选择性 β 受体阻断剂比非选择性 β 受体阻断剂(如普萘洛尔)具有更小的中枢副作用。钙拮抗剂(如维拉帕米和地尔硫䓬)虽能减慢心率和减弱心动过速,但是它们又能促进室性心动过速。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com



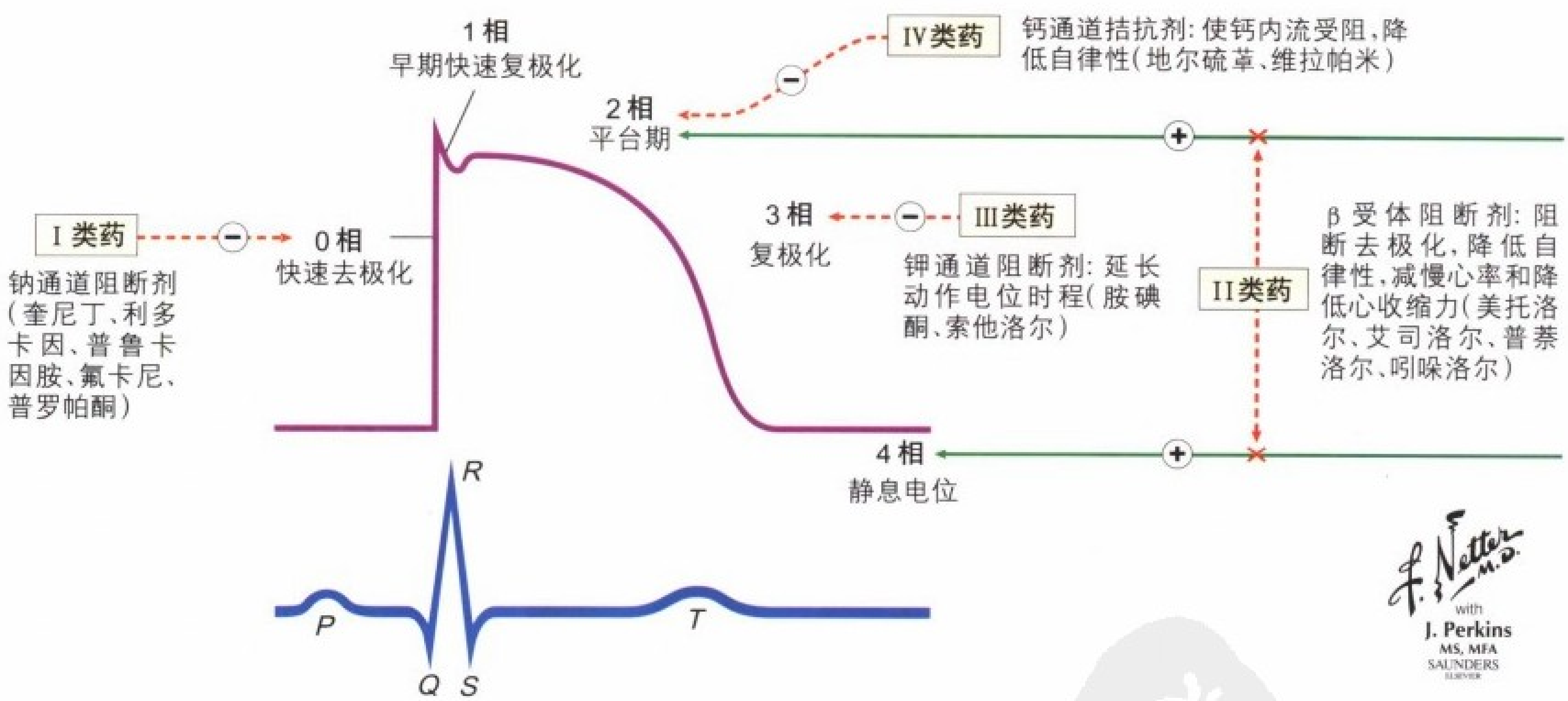


图 4-22　抗心律失常药物分类

抗心律失常药物根据不同作用机制分为四大类。I 类，电压依赖性钠通道阻断剂，根据它们对动作电位 0 相去极化和复极化的作用，又分为三个亚型：IA 类能适度阻滞钠通道，通常延长复极时间（QRS 增长）；IB 类对钠通道阻断作用最弱，不影响动作电位时程，能缩短复极时间；IC 类对钠通道阻断作用最强，但是对于复极时间（增加 PR 间期）没有影响。II 类，β 受体拮抗剂，通过阻断 β 受体间接影响心肌细胞的电生理活动（增加 PR 间期）。III类，延长心肌细胞复极化时间（增加不应期），但是对于去极化速率（QT）没有明显影响。IV类，是对房室结具有相对选择性的钙拮抗剂，阻滞 L 型钙通道（增加 PR 间期）。此外，强心苷也有一定的抗心律失常作用。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

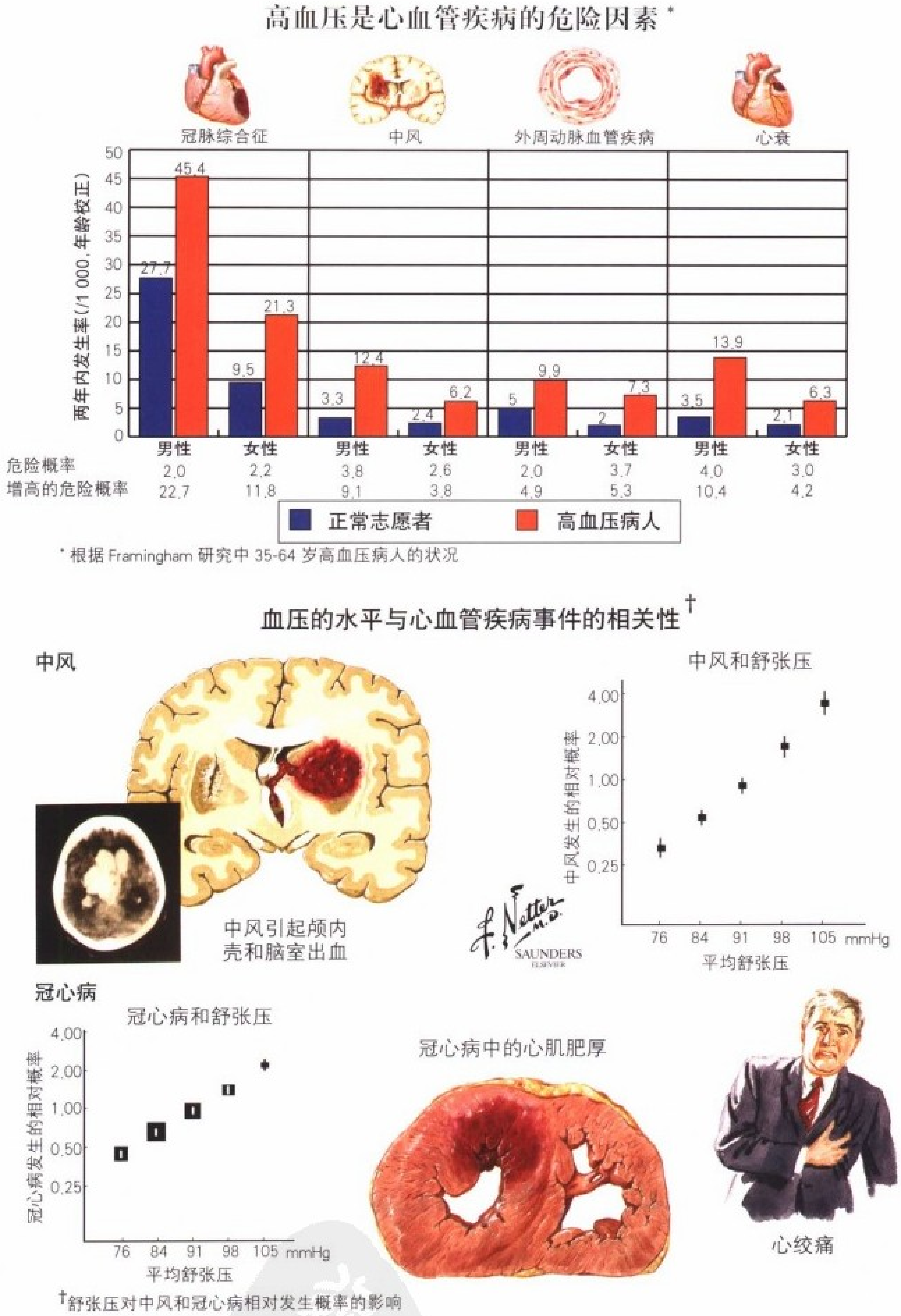


图 4-23　高血压概述

高血压是指动脉血压的长期异常增高，将近 25% 的成年人都患有高血压。心脏将血液由左心房输送到动脉中，血流对动脉的血管壁产生一种压力，这种压力称为血压，血压可以反映心脏将血液泵出传送到动脉这个过程中的工作量。血压测量有 2 个指标即收缩压和舒张压，如 120/80mmHg。收缩压（较高值）反映的是心脏收缩时血液对动脉壁的压力，而舒张压（较低值）反映的是心脏扩张和两次搏动间期时的动脉血压。成年人，若血压持续高于 140/90mmHg时被认为患高血压。高血压被称作为“沉默的杀手”，因为它没有明显的症状，但是它能引起严重的并发症。高血压常见的一些症状有头痛、眩晕、视力下降。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

根据并发症合理选择抗高血压药物

并发症	
糖尿病	ACE 抑制剂或血管紧张素受体阻断剂
慢性充血性心力衰竭	ACE 抑制剂或血管紧张素受体阻断剂、β 受体阻断剂、利尿剂
心肌梗死	ACE 抑制剂、β 受体阻断剂
慢性冠脉综合征	ACE 抑制剂、β 受体阻断剂
肾功能衰竭	ACE 抑制剂、血管紧张素受体阻断剂
药物的禁忌证	
妊娠	ACE 抑制剂、β 受体阻断剂
肾功能衰竭*	保钾剂
外周血管疾病	β 受体阻断剂
痛风*	利尿剂
抑郁症*	β 受体阻断剂、中枢 α 受体激动剂
反应性气道疾患	β 受体阻断剂
第 2、3 度心脏病	β 受体阻断剂、非二氢吡啶类钙拮抗剂
肝功能异常	拉贝洛尔、甲基多巴

*相关禁忌证

高血压病因



图 4-24 高血压的病因

高血压分为原发性高血压和继发性高血压。90% 的高血压均为原发性高血压,其病因不明确,其余 10% 为继发性高血压。继发性高血压的病因有肝脏和肾脏疾病、肾上腺激素分泌过多、妊娠、睡眠失常、皮质类固醇药物(强的松、可的松)、非甾体抗炎药(阿斯匹林、布洛芬)、酒精、尼古丁和咖啡因。肾素-血管紧张素系统是调控血压的关键。血管紧张素转换酶(ACE)将血管紧张素 I(AI)转变成血管紧张素 II(AII)。血液中的 AII 能增加交感神经的兴奋性,引起血管的收缩,降低缓激肽的水平,增加水和钠的潴留,这些作用都将引起血压升高,并且增加心脏的前负荷和后负荷。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

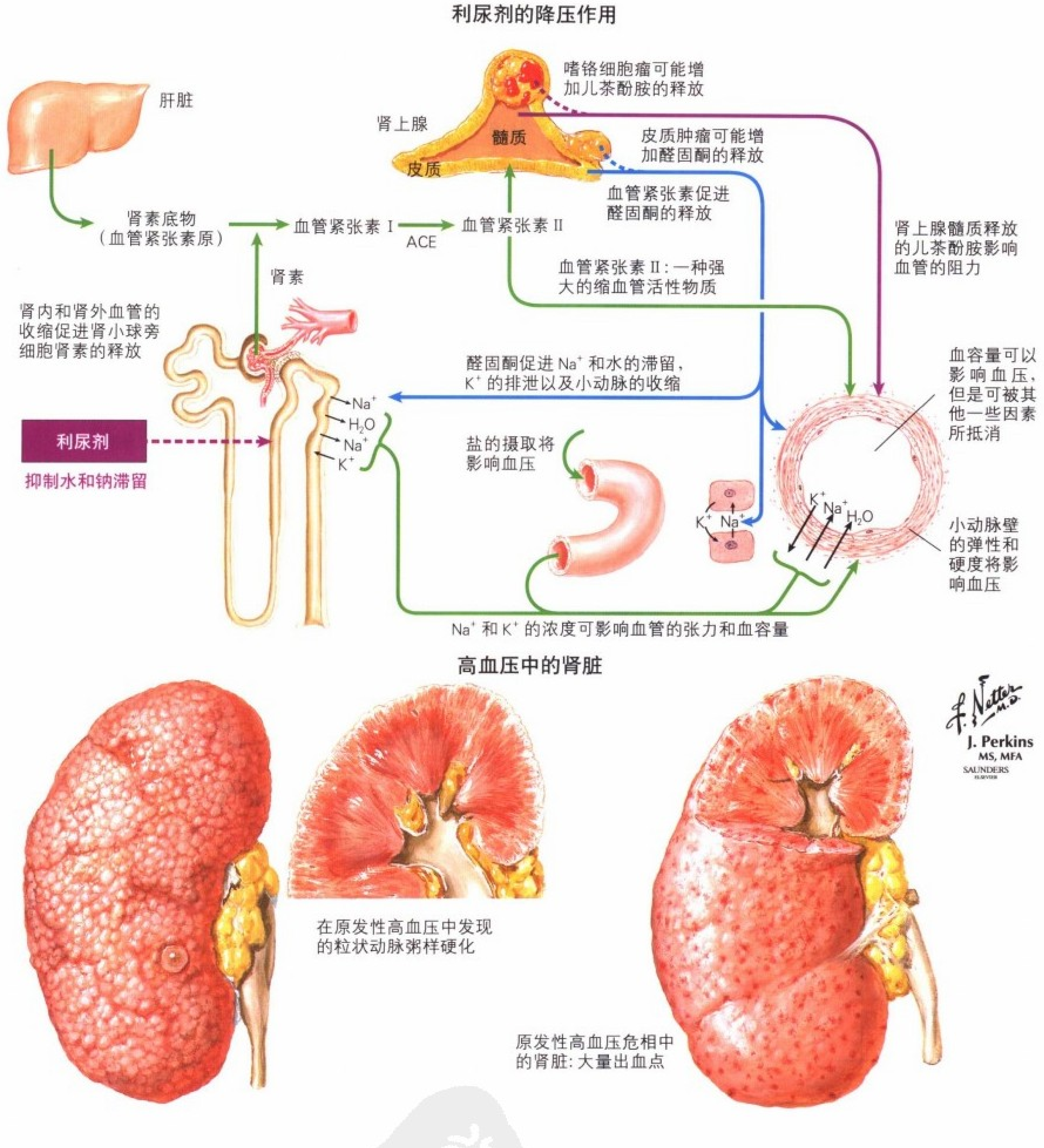


图 4-25　高血压的治疗：利尿剂

对绝大部分高血压病人的治疗目标是控制收缩压小于 140mmHg 和舒张压小于 90mmHg。抗高血压药物主要有 4 类：①利尿剂；②ACE 抑制剂；③钙拮抗剂；④β 受体阻断剂。利尿剂在过去的几十年间是主要的抗高血压药物，到现在还被认为是治疗非裔美国人以及老年人的高血压最好的治疗药物，而且它也是预防中风最好的药物之一。利尿剂也能减小老年人体内的血凝块和延缓骨质疏松的发生。常用的利尿剂有 3 种：①噻嗪类药物（如氯噻嗪、氯噻酮）通常单独使用或和其他药物合用来治疗中度高血压。②袢利尿剂如（如呋塞米、布美他尼）能阻滞钠离子向肾脏中的转运。这类药物的起效快而且利尿作用明显强于噻嗪类药物。③保钾利尿剂如（如阿米洛利、螺内酯）能提高肾脏和人体内钾离子的水平。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

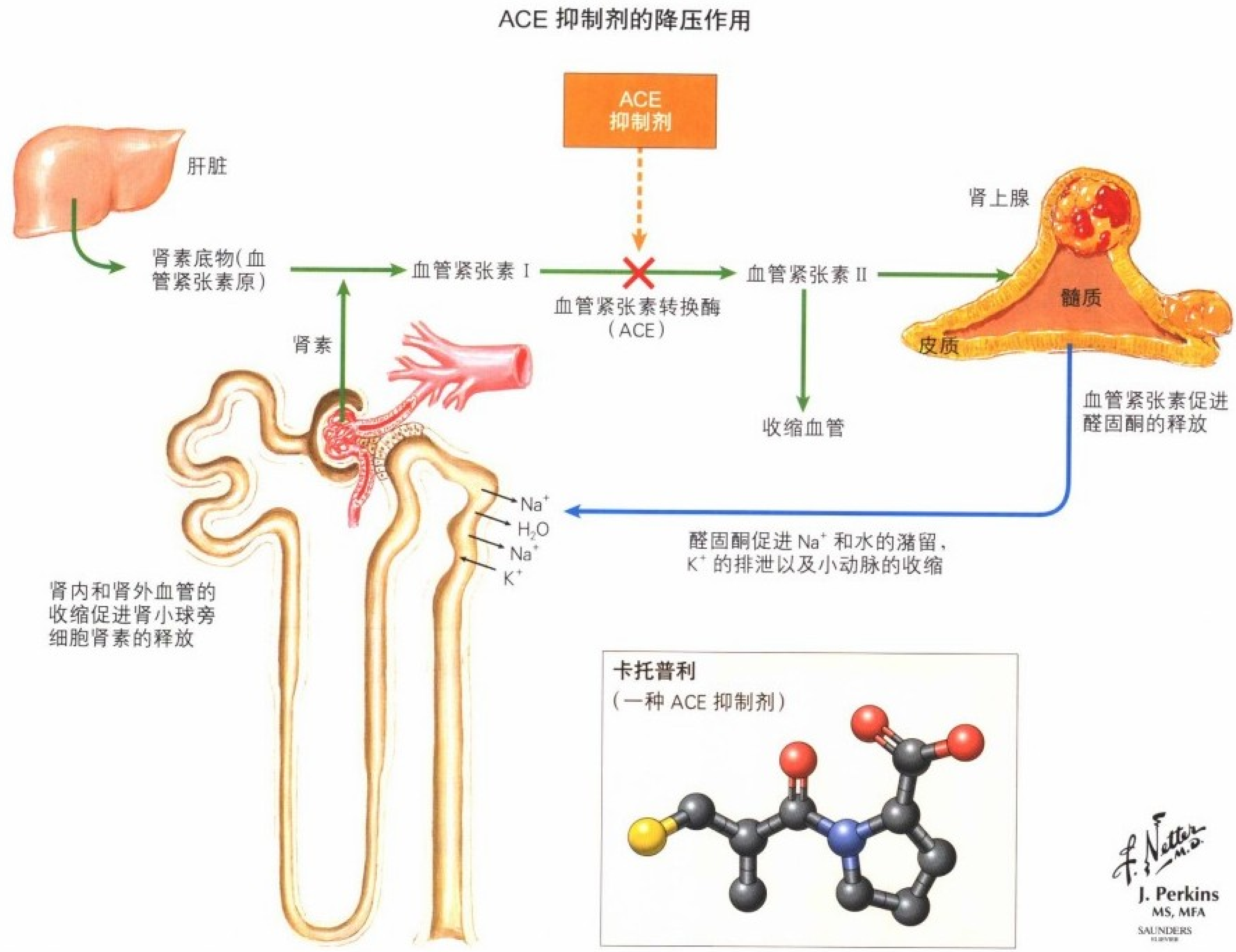


图 4-26 高血压治疗:血管紧张素转换酶抑制剂

血管紧张素转换酶能将无活性的血管紧张素 I(AI)转变为有活性的血管紧张素 II(AII)。AII 能收缩动脉,引起血压的升高。血管紧张素转换酶抑制剂(如卡托普利、依那普利)能抑制血管紧张素 II 的形成,因而能明显降低血压,增加心脏泵的有效性,也能增加心衰病人的心输出量。ACE 抑制剂也能延缓肾脏疾病特别是糖尿病的发病过程。这类药物是治疗高血压(伴随糖尿病和非糖尿病慢性肾衰、心衰、各种心脏病引起的心肌损伤)的最好药物。单独使用 ACE 抑制剂就能使 60% 的白种病人控制高血压;黑种病人需要较高的剂量并同时和利尿剂合用。所有血管紧张素 II 受体拮抗剂通过拮抗 AII 与血管平滑肌上受体的结合能明显降低血压,它们是一类新型的药物。ACE 抑制剂的大部分副作用是轻微的,但是它可能会诱发肾衰和新生儿/胎儿的畸形。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

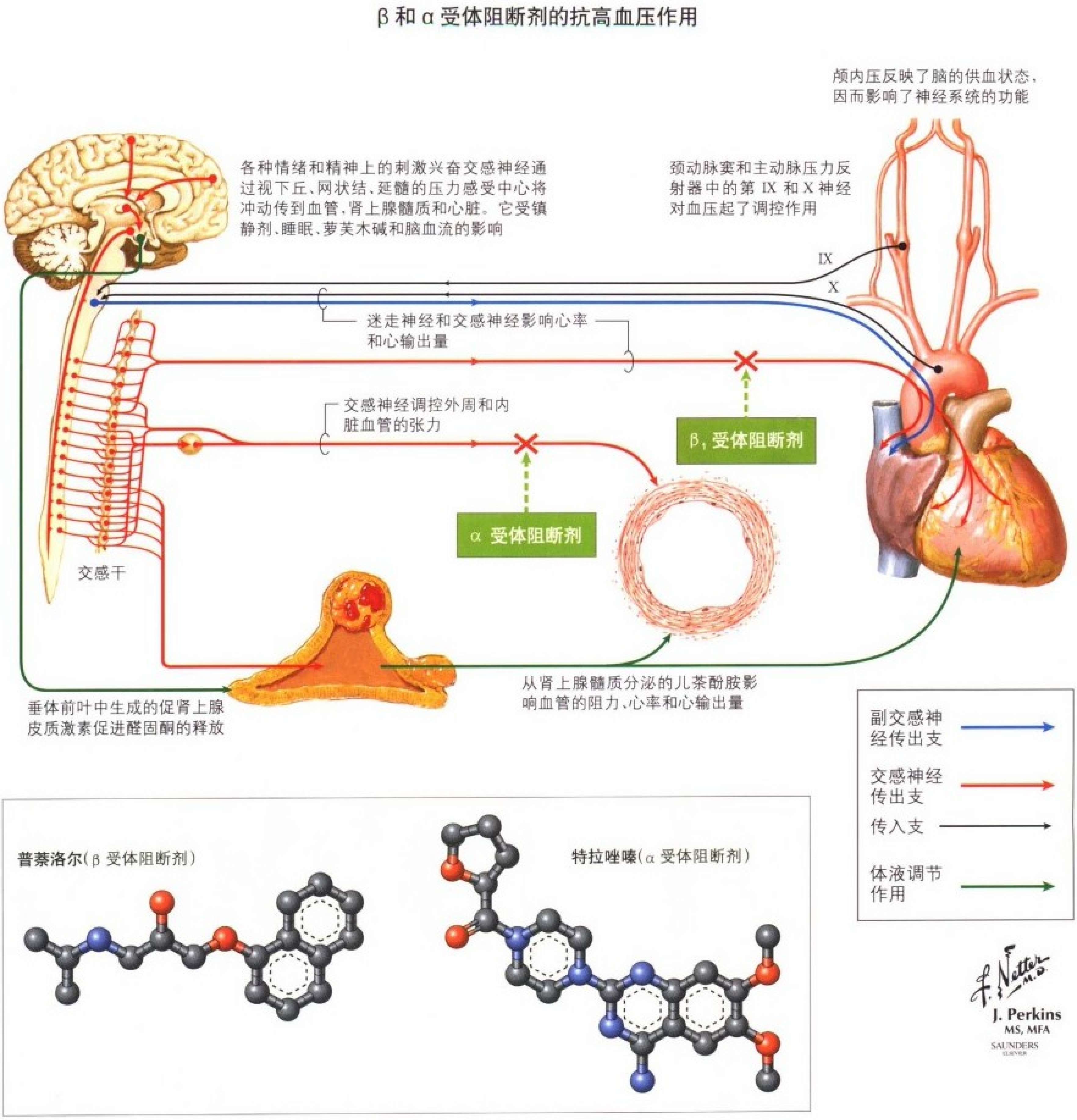


图 4-27 高血压治疗：β 和 α 受体阻断剂

β 受体阻断剂能通过降低心脏起搏细胞的自律性而减少心输出量来降低血压。它们能抑制 NE 或 EPI 对 β 受体的激动作用，抑制它们对心脏的交感神经兴奋作用。β 受体阻断剂通常和其他抗高血压药物合用来治疗高血压。它们是心绞痛病人的重要选择药物，但是对于心动过缓（心率过低），哮喘和慢性支气管炎病人则应避免使用这类药物。β 受体阻断剂主要有普萘洛尔、阿替洛尔、醋丁洛尔、美托洛尔、吲哚洛尔和纳多洛尔。β 受体阻断剂的副作用有疲劳、失眠、无力、胃肠道功能紊乱、四肢发冷。α 受体阻断剂有妥拉唑啉、多沙唑嗪，它们通过阻断外周动脉血管平滑肌上的 α 受体而抑制它的交感神经兴奋作用，降低血压。这类药物将增加心脏病和中风发生的危险，并不是治疗高血压的首选。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

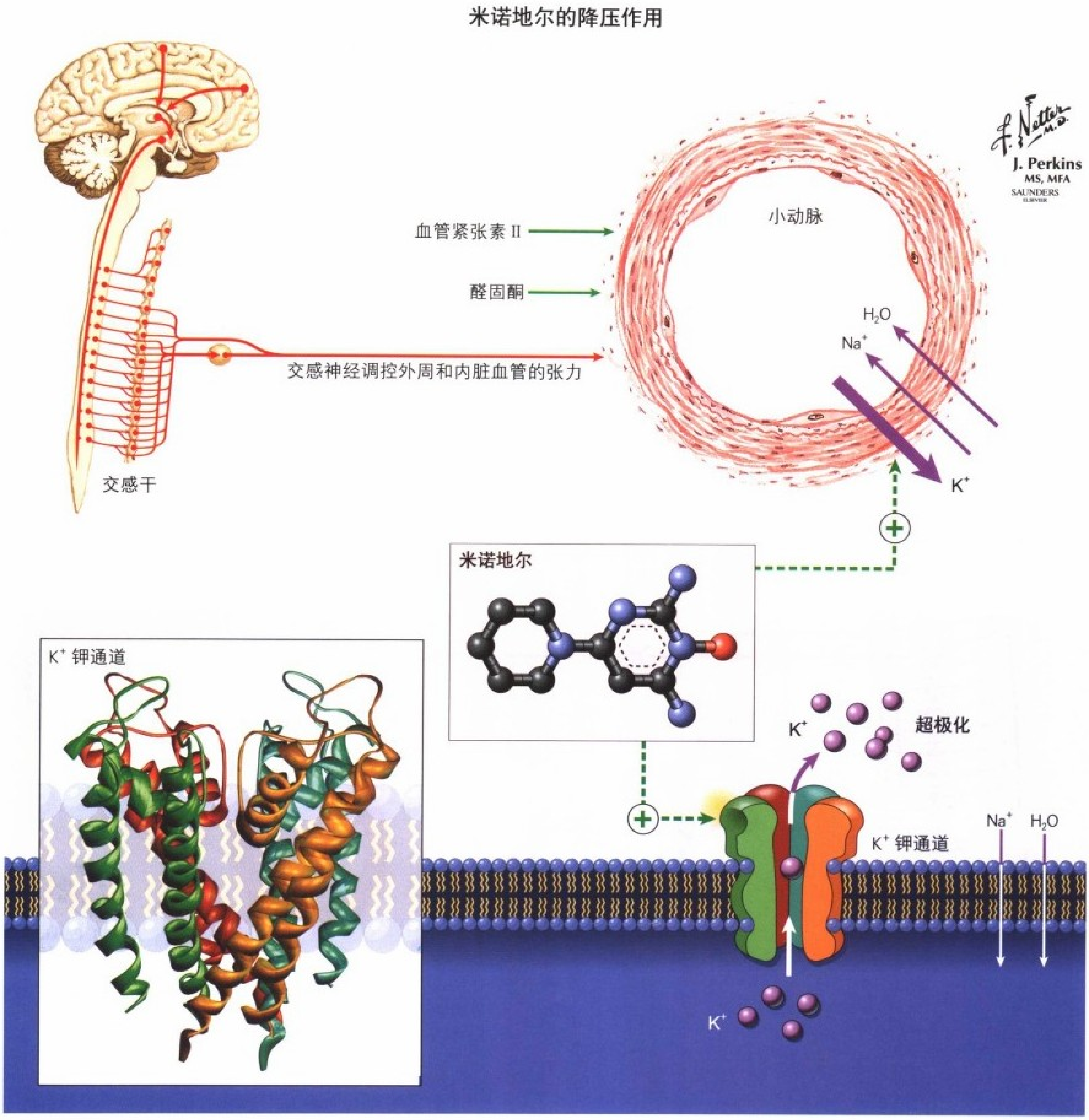


图 4-28　高血压的治疗：米诺地尔

米诺地尔是一种活性最强的口服药物，它能舒张外周动脉将降低血压。米诺地尔另一个引人注意的作用是它能促进头发的生长。与 α 和 β 受体阻断剂不同的是米诺地尔并不通过外周交感神经发挥作用，它通过直接开放外周动脉血管平滑肌细胞上的钾通道发挥舒张血管的作用。它能增加钾通道的通透性促进钾离子的内流，引起细胞膜的超极化，最终引起血压的下降，使流经皮肤、骨骼肌和心脏的血流增加。一般情况下只有抗高血压药物无效时才使用这种药物。它通常与 β 受体阻断剂或可乐定合用，而孕妇禁止使用这类药物。它最通常的副作用是水和钠的潴留以及多毛症。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

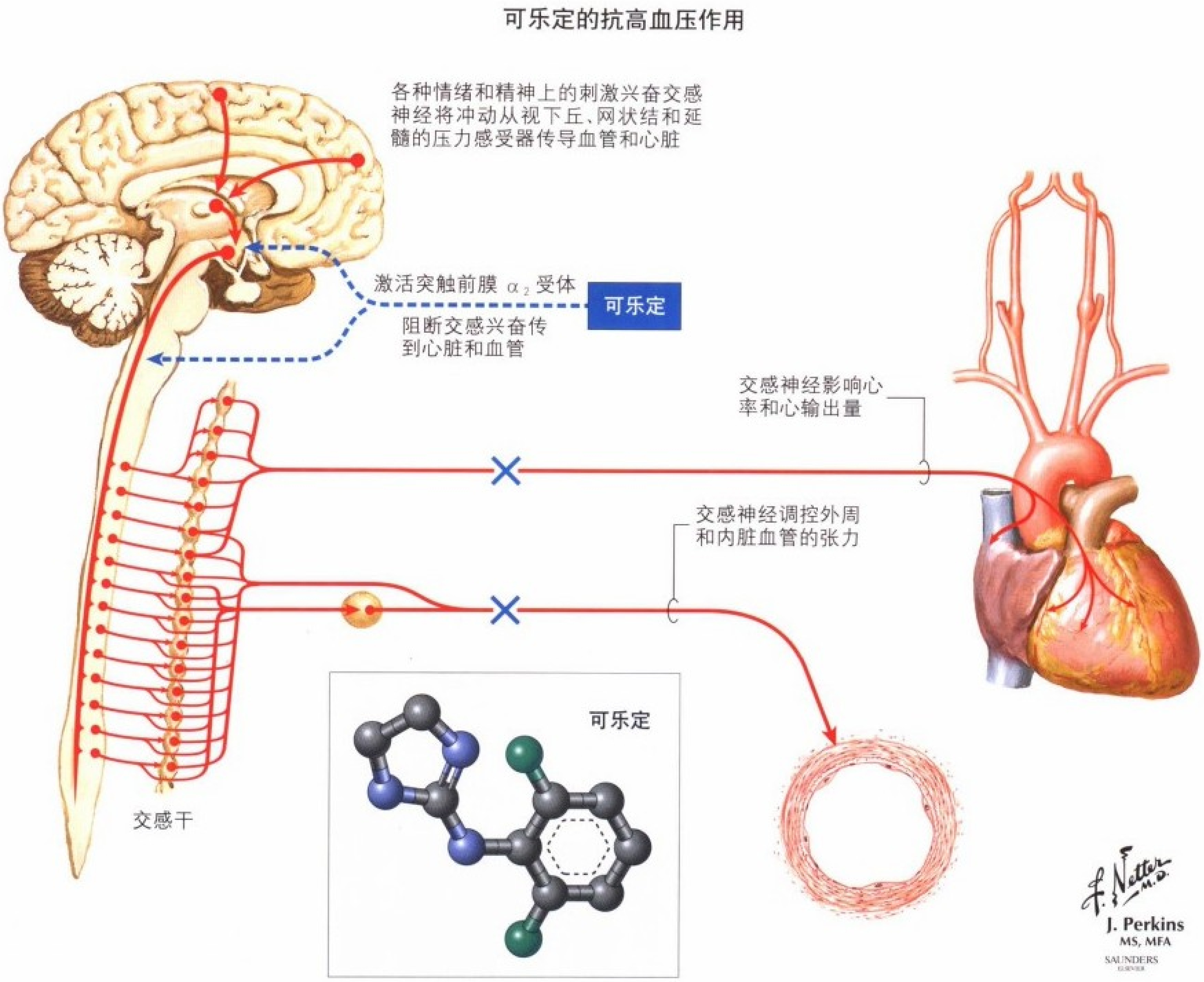


图 4-29　高血压的治疗：可乐定

可乐定是一种口服或局部用药，它具有减慢心率和降低血压的作用。可乐定能阻断中枢神经系统向外周交感神经系统的信号传输。可乐定作用于中枢交感神经控制中心，被称作为中枢 α 受体激动剂。它能抑制从大脑向外周血管发出的交感神经兴奋冲动，舒张血管引起血压的下降。一般情况下只有其他降压药物无效时才使用可乐定。可乐定的副作用是口干和疲劳。可乐定也可以导致心动过缓，所以它不能和 β 受体阻断剂和钙拮抗剂这些具有减慢心率作用的药物合用。可乐定能增加镇痛药、巴比妥类药物和酒精的镇静作用。当可乐定和维拉帕米合用时将可能发生异常的心律失常。此外，可卡因、伪麻黄素、去氧肾上腺素和安非他明均能抵消可乐定的降压作用。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

两次以上测量血压如果成年人收缩压高于 140mmHg，舒张压高于 90mmHg 则诊断为高血压。在每次测量血压之前必须静坐 3 分钟以上。如果单次测量血压发现收缩压高于 210mmHg 或者舒张压高于 120mmHg 则可确诊为高血压。

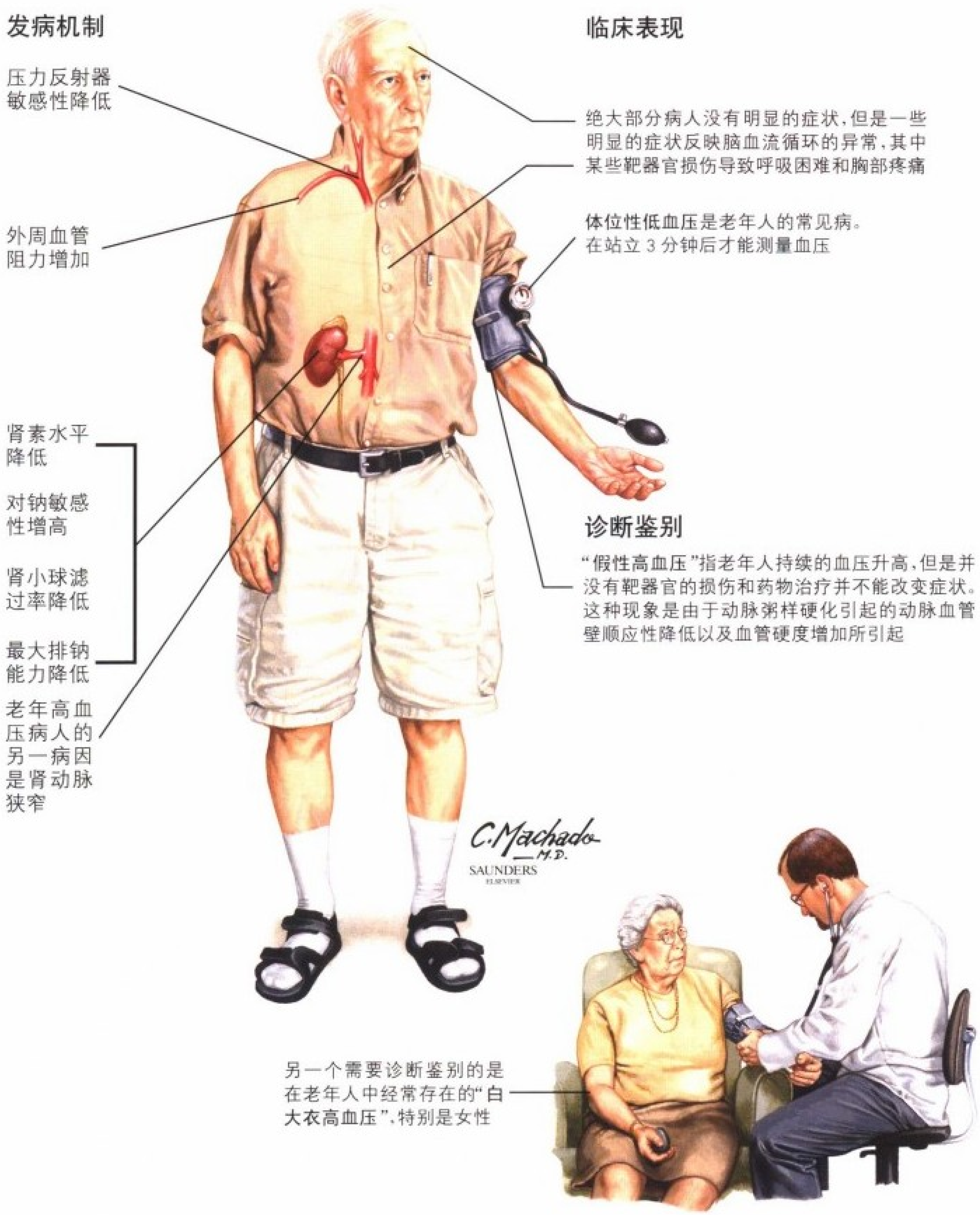


图 4-30　老年高血压病人

对于老年高血压病人无论是抗高血压药物的选择还是剂量的合理调节都是一个难题。由于老年人药物代谢能力的降低，所以药物的毒副作用是一个主要的考虑因素。利尿剂是一个安全有效而且不容易产生耐受的药物，但是高剂量的利尿剂能引起低血钾和高血糖。噻嗪类药物能将体内的水分排出，这有助于减轻心、肝、肾脏功能紊乱引起的水肿。钾的补充或者保钾剂有助于补偿钾的流失。与利尿剂比较，其他抗高血压药物治疗费用更多但是效果并不理想。β 受体阻断剂在预防中风的作用明显弱于利尿剂，钙拮抗剂则存在更多的副作用，如体位性低血压、脚踝肿胀和胃肠道不良反应。ACE 抑制剂和 AII 受体阻断剂能缓解高血压但是对于肾或颈动脉狭窄的病人则不能使用。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

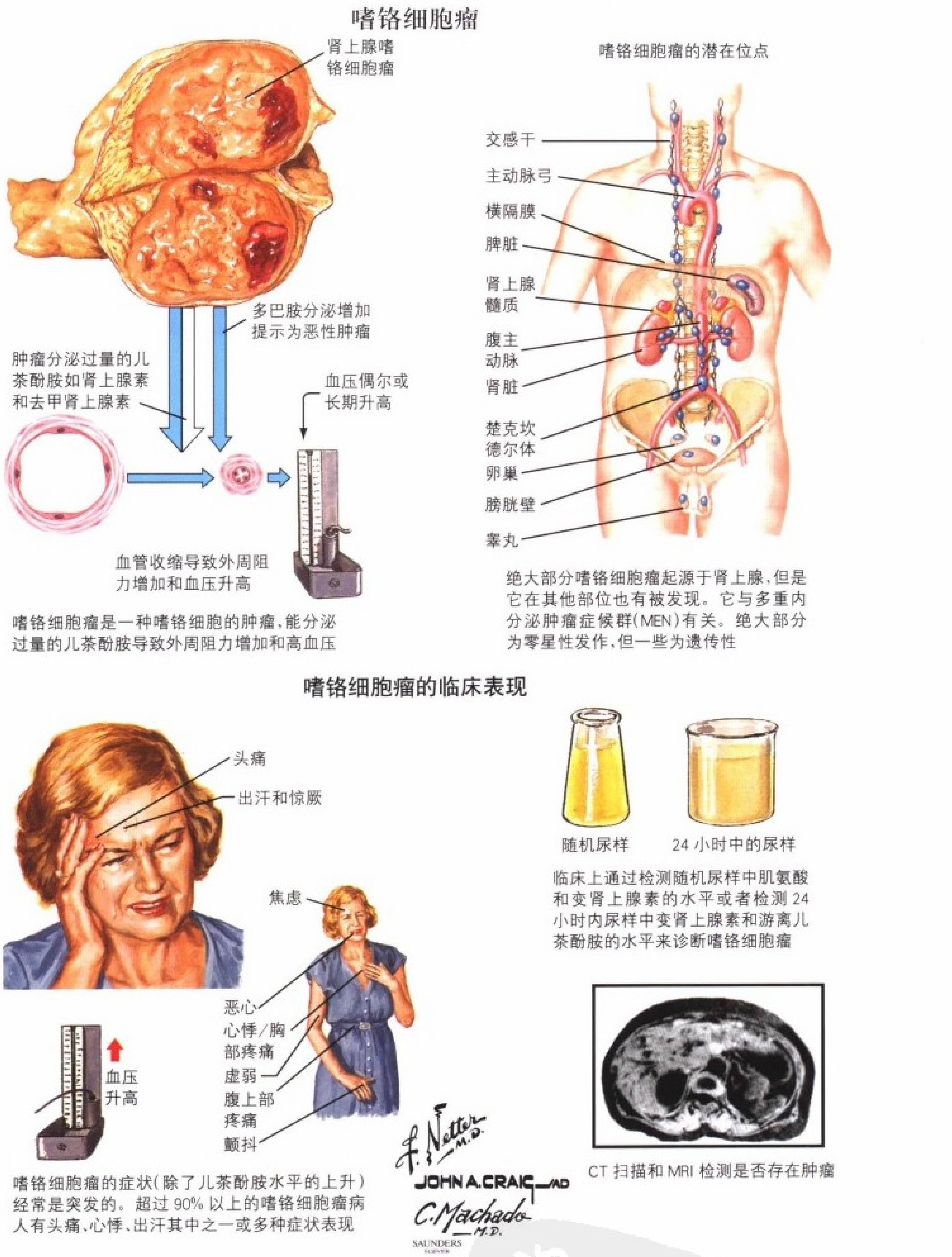


图 4-31 嗜铬细胞瘤引起的高血压

嗜铬细胞瘤是在一种少见的发生于肾上腺的肿瘤。这种肿瘤能促使 EPI 和 NE 的生成增加，所以血液中儿茶酚胺的水平上升引起心肌和外周血管的交感神经兴奋作用增强，最终导致血压升高和心率加快。此外嗜铬细胞瘤常伴随出汗、头痛、焦虑和惊厥的发生。这种肿瘤是良性的，但是它与内分泌腺的恶性肿瘤有密切的联系。切除肿瘤将有助于降低儿茶酚胺的水平，抑制交感神经兴奋作用，控制高血压和心衰。然而在手术之前，或者不能采取手术的情况下，通常使用 α 和 β 受体阻断剂来拮抗儿茶酚胺的作用。在高血压的危险期，通常静脉注射硝酸酯类药物(如硝普钠或者酚妥拉明)。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

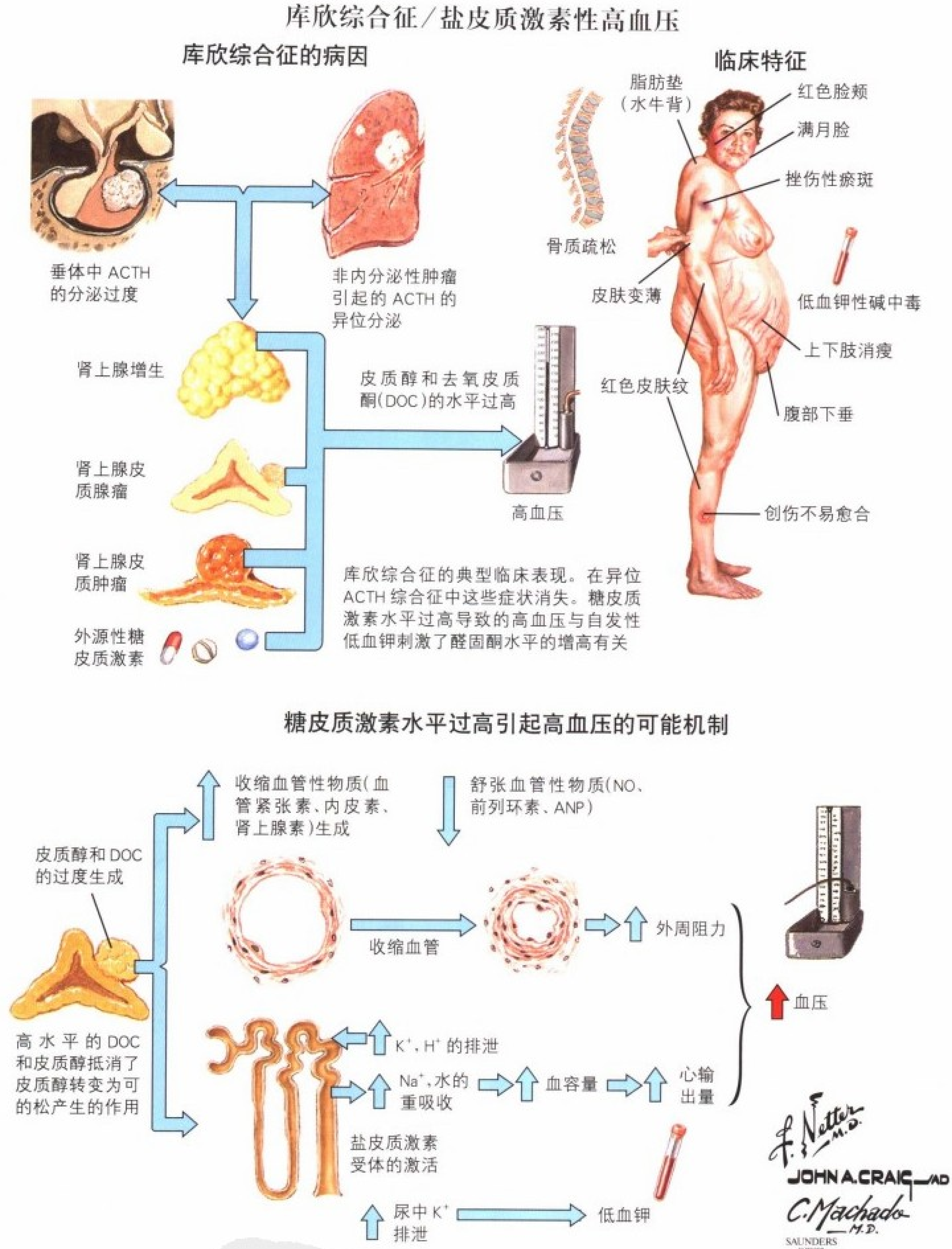


图 4-32 库欣综合征中的高血压

库欣综合征或称为皮质醇增多症是由于肾上腺皮质醇的过度生成或者长期使用皮质类固醇类激素引起的皮质醇增多。库欣综合征的特殊症状水牛背、满月脸和皮肤上粉红色到紫色的条纹。这种综合征能引起高血压、糖尿病和骨质流失。对这种综合征的治疗策略是降低皮质醇的水平。如果这种综合征是由于长期使用皮质类固醇类药物引起的，则需要在控制哮喘、关节炎和其他相关疾病的基础上降低皮质类固醇药物的剂量。如果这种综合征是由于肿瘤引起的，则需要完全切除肿瘤或者采用放射治疗。当手术和放射治疗均不能降低皮质醇的水平时，则需要采取药物治疗，酮康唑和米托坦是最常用的口服药物，它们能阻止皮质醇的合成。抗高血压药物也能控制库欣综合征伴随的头痛和血压升高，但是在治疗库欣综合征的其他症状时不使用抗高血压药物。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

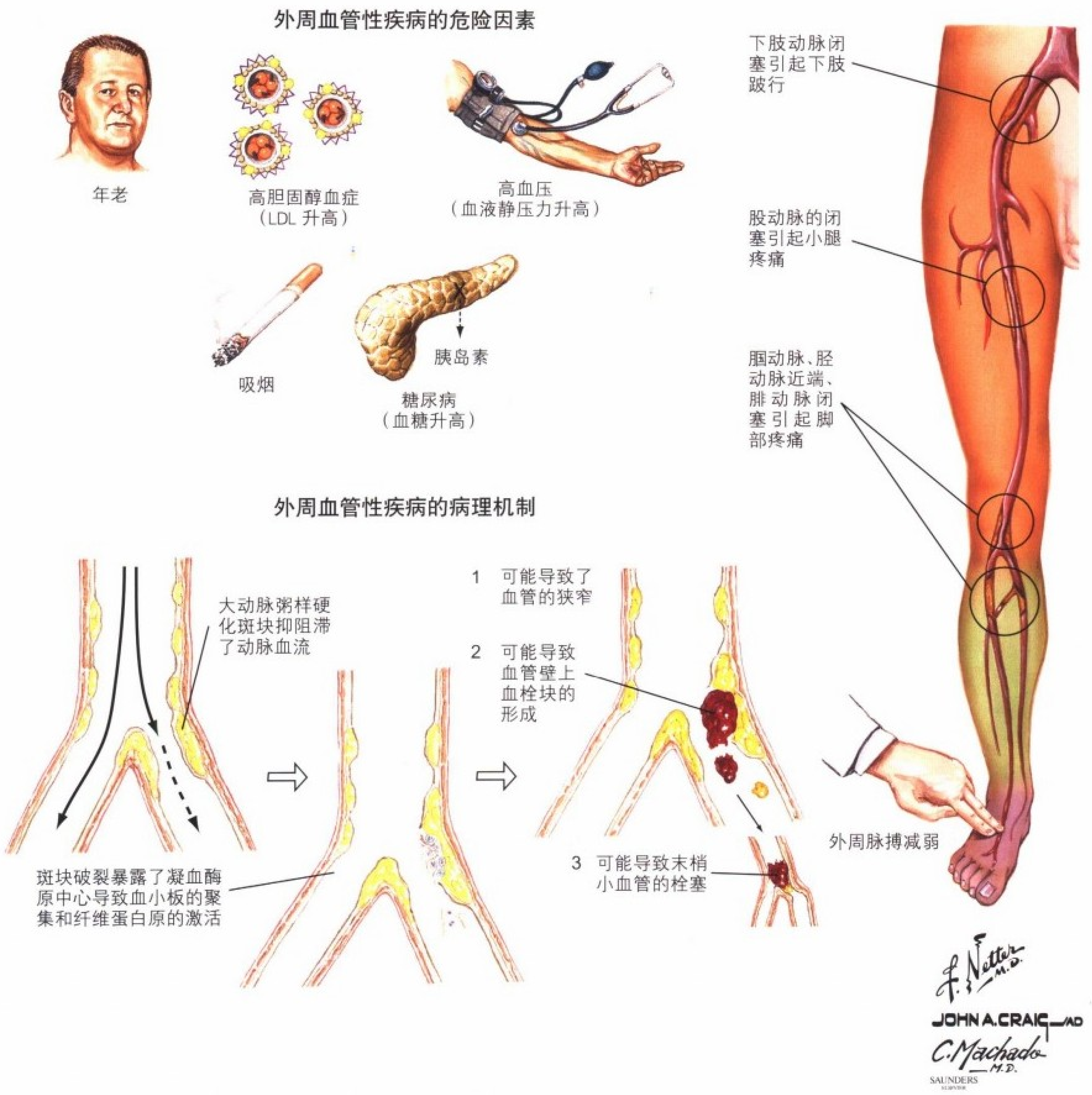


图 4-33　外周血管疾病

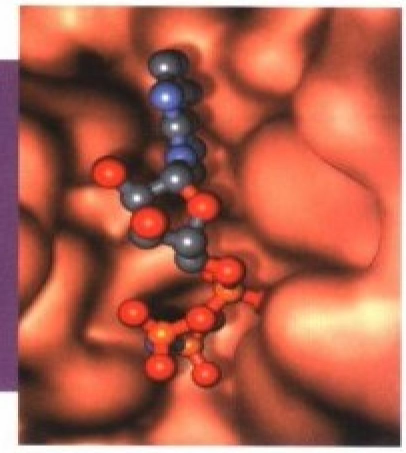
外周血管疾病能引起残疾或者威胁生命，其特点是它引起的症状非常缓慢如间歇性跛行（动脉粥样硬化引起的下肢疼痛），而且这种疼痛无法治愈。由动脉粥样硬化引起组织的血流灌注不足以及伴随的栓塞是其基本病因。冠状动脉疾病、心肌梗死、房颤、中风、肾衰是引起外周血管的其他病因。此外高血脂、吸烟、糖尿病、血液粘稠度过高以及自身免疫性疾病等也是引起外周血管疾病的危险因素。外周血管疾病的常规治疗药物有抗血小板药物如阿司匹林、双嘧达莫、噻氯吡啶；降胆固醇药物如烟酸、洛伐他丁、普伐他丁，而且这些药物通常和抗跛行药物如西洛他唑、己酮可可碱合用。此外手术治疗有血液供给重建或者血运重建如血管形成术、粥样斑块切除术、支架植入和分流手术能缓解病人的症状。

（竺晓鸣　译　杜冠华　校）

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

第五章

内分泌系统疾病治疗药物



概述

通常认为内分泌系统比其他系统复杂，主要原因是其靶器官与释放介导信号转导化学物质的部位相对距离较远。但是，现在已经证明，内分泌系统的信号产生的机制与其他系统一样，都是通过酶、神经化学递质、激素和受体介导的。因此，其基本的药理学治疗原则是一样的。主要的一些治疗药物主要用于以下疾病：下丘脑和垂体功能障碍、甲状腺功能不全、肾上腺皮质激素减少和糖尿病。

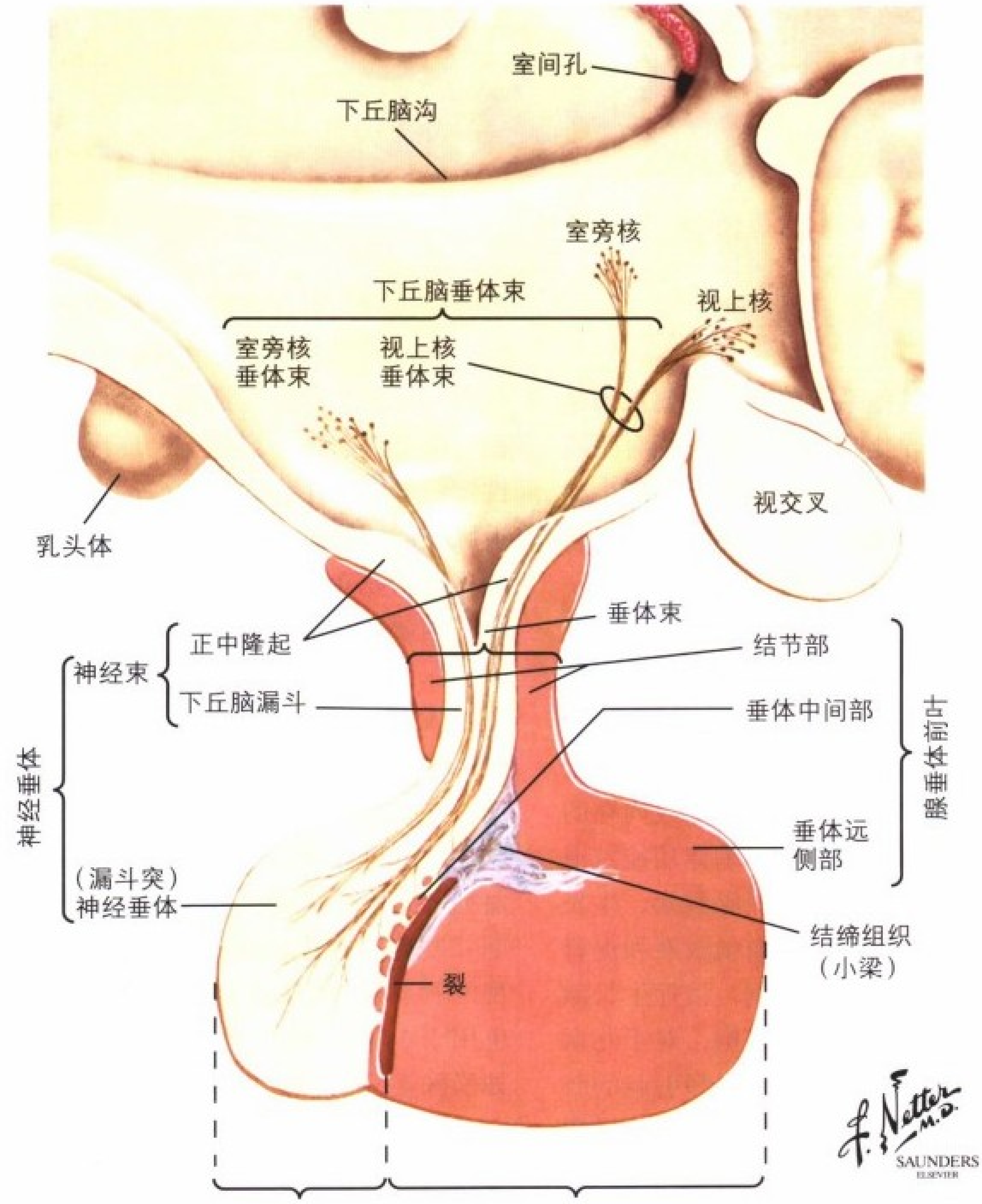
垂体功能减退症可能是部分的或是全部的，可能是由于下丘脑疾病（导致下丘脑释放激素不足）或内在的脑垂体疾病（导致垂体激素缺乏）所致。垂体功能减退症可以影响以下任何脑垂体激素：促甲状腺激素，生长激素（GH），促黄体（生成）激素，卵泡刺激素和促肾上腺皮质激素（ACTH）。以一种激素为例，治疗生长激素缺乏的目的就是要恢复其正常的身体结构，对于儿童就是促进正常生长。治疗由生长激素分泌过多引起的肢端肥大症，可以采取外科手术和（或）放射治疗，或用生长激素抑制剂。

垂体功能减退症可由甲状腺功能不全或下丘脑功能不全引起。最好的治疗方法是用综合激素的激素替代疗法。甲状腺功能亢进症（甲状腺毒症）的特征性症状是新陈代谢增加，而它的主要治疗方法包括外科手术，放射性碘或抑制甲状腺激素生成的药物，如阻断碘的利用。

糖皮质激素的主要作用包括调节碳水化合物的新陈代谢和其他多种生理活动。合成的皮质激素（氢化可的松、泼尼松、地塞米松）已广泛使用于癌症、自身免疫性疾病及炎症疾病的治疗。糖皮质激素也可用于治疗肾上腺皮质功能减退症，但过多的糖皮质激素可引起肾上腺皮质功能亢进症。

糖尿病是由胰岛素相对缺乏或者绝对缺乏所引起的一种综合征，其典型的临床表现是高血糖。糖尿病（DM）有早发型（1型）和渐发型（2型）两种类型。1型糖尿病病人胰腺中产生胰岛素的 β 细胞被破坏或失活，病人需要终生用外源性胰岛素治疗。2型糖尿病可通过饮食和锻炼控制，如果达不到理想效果，可通过口服降血糖药来降低血糖，改善胰岛素抵抗，降低糖尿病的长期并发症（血管和微血管的问题例如神经病变，肾病和视网膜病）。胰岛素主要用于1型糖尿病的治疗，有时也用于2型糖尿病。治疗2型糖尿病的药物有多种类型，如磺脲类，通过刺激胰腺 β 细胞释放胰岛素；二甲双胍，它可以通过减少肝脏葡萄糖的产生和肝糖原的代谢来降低血糖，以改善胰岛素的耐药性症状；氯茴苯酸类，可增加胰腺 β 细胞释放胰岛素；a - 糖苷酶抑制剂，可延缓碳水化合物的消化和葡萄糖的吸收；噻唑烷二酮类衍生物（TZD）（如罗格列酮、匹格列酮）可降低胰岛素抵抗。

我的博客 http://book-life.blog.163.com



下丘脑激素	垂体激素	靶器官	特殊激素
生长激素抑制激素 生长激素释放激素 GHRH	GH(生长激素；促生长素)	肝脏	促生长因子
促肾上腺皮质素释放激素(CRH)	ACTH(促肾上腺皮质激素)	肾上腺皮质	糖皮质激素,盐(肾上腺)皮质激素,雄激素
促甲状腺素释放激素 TRH	TSH(甲状腺刺激激素,或促甲状腺激素)	甲状腺	甲状腺激素,三碘甲腺原氨酸
促性腺激素释放激素 GnRH	FSH(促卵泡激素)	生殖腺	雌激素
	LH(促黄体激素)	生殖腺	黄体酮,睾丸酮

图 5-1　下丘脑及垂体激素的调节

下丘脑和垂体控制着一个复杂的神经内分泌系统,它能支配新陈代谢,生长和生殖。下丘脑释放的抑制性和释放性神经肽和激素,通过垂体门脉系统到达垂体。垂体前叶素由下丘脑激素触发释放,随后到达靶器官减少激素的合成,大多数内分泌器官系统是通过负反馈起作用的,例如,下丘脑 CRH 刺激垂体分泌 ACTH, ACTH 又刺激肾上腺皮质激素可的松的分泌,可的松又依次抑

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

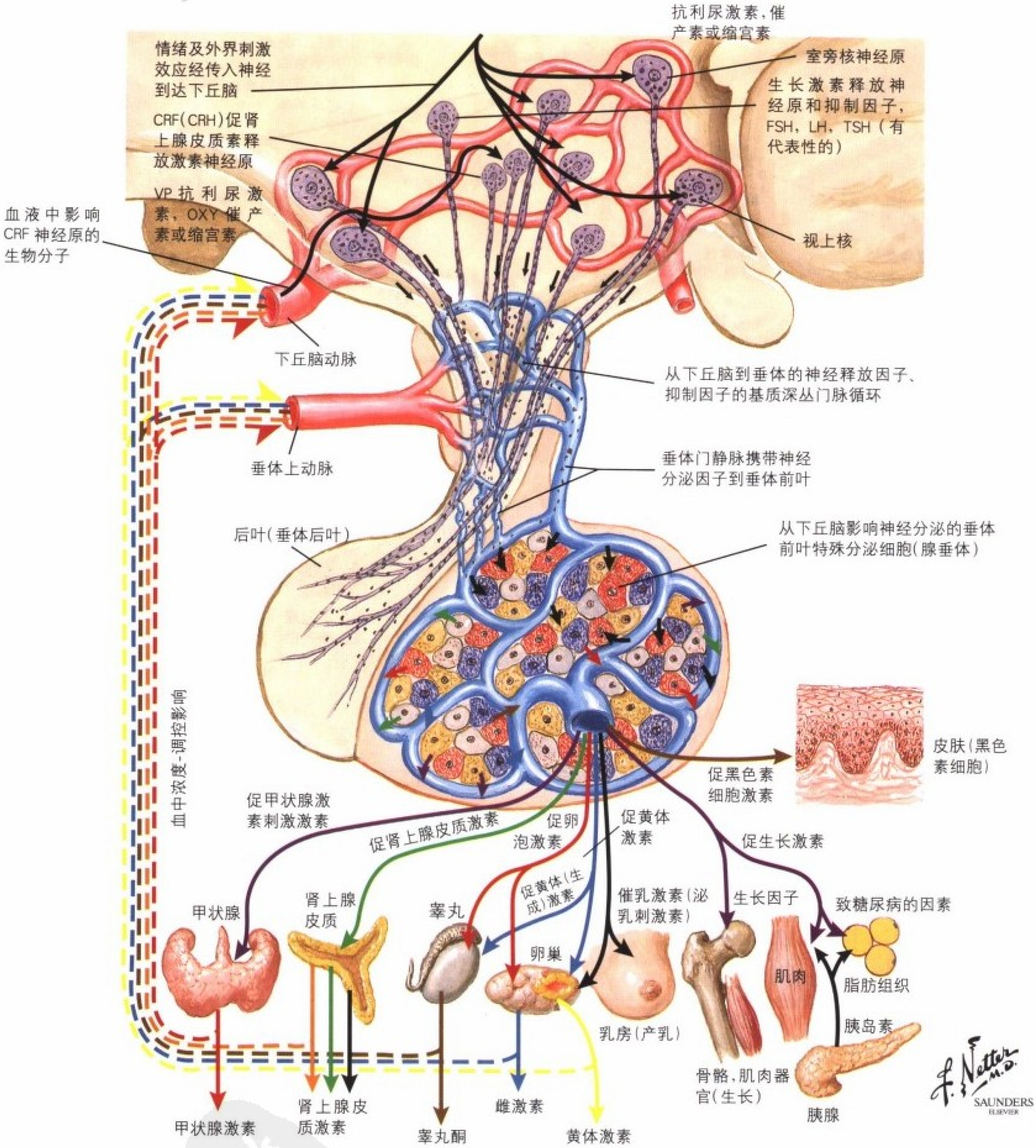
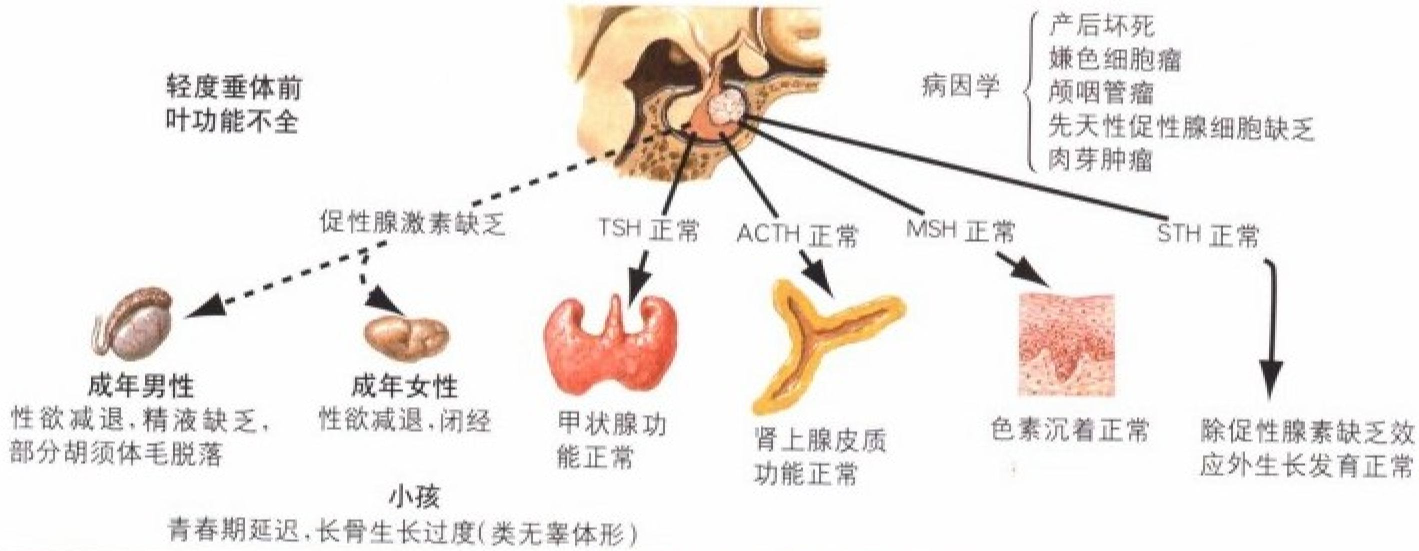
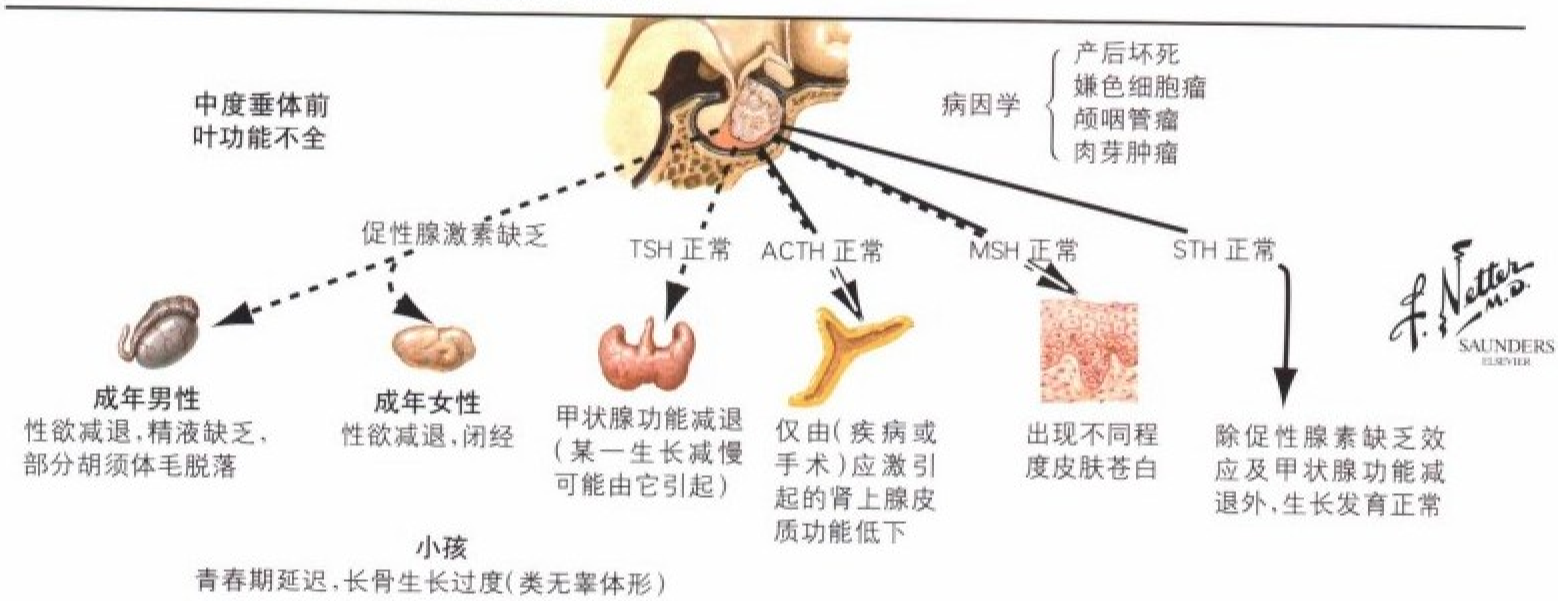


图5-1　下丘脑及垂体激素的调节（续）

制CRH及ACTH的分泌。下丘脑和垂体激素通常用来作为诊断内分泌系统状况是减退还是亢进的刺激性检测的工具药，例如，ACTH和CRH作用在肾上腺皮质，可以用于肾上腺功能不全病的诊断。垂体素也可用于垂体功能减退症的替代治疗。

我的博客 http://book-life.blog.163.com





缺乏激素	表现
促肾上腺皮质激素	疲劳、虚弱、头痛、食欲减退、体重减轻、恶心、呕吐、腹痛以及出现心理活动变化。妇女长期肾上腺功能低下，常有腋毛及阴毛的脱落现象。抗利尿激素分泌增多可致低血钠，但是血清钾浓度通常正常，因为醛固酮的分泌不依赖于 ACTH。相反，初期的肾上腺功能低下症患者低血钠和高血钾症状相当普遍。正色性，正常红细胞性贫血，嗜红细胞增多症也有可能发生。
促甲状腺激素	疲劳，虚弱，由体重降低(或增加)引起无力，浮肿，便秘，怕冷。严重的甲状腺功能低下症患者的典型症状是记忆力缺损或心理活动障碍。身体检查可见心动过缓，眼眶周围浮肿，腱反射延迟。其它症状有轻度低血钠和正色性、正常红细胞性贫血。
黄体素和卵泡刺激素(由同一类型垂体细胞合成)	性腺功能减退的男性有性欲减退及阴茎勃起障碍，胡须体毛减少、脸部起皱纹，男性乳房增大，软睾是长期性腺功能减退男性的特征表现。生殖期的妇女促性腺激素缺乏会有月经的改变，从月经减少到闭经。其它的卵巢功能减退症状有热潮红、性欲减退、阴道干燥和性交困难。除非并发有肾上腺功能障碍，阴毛、体毛还在。
生长激素	在成人，生长激素缺乏表现为活动减少、忍耐力低、社交能力差。儿童在青春期年龄阶段表现为身材矮小、生长缓慢。

图 5-2　垂体功能减退症

垂体功能减退症大概部分或者完全由下丘脑疾病(下丘脑激素释放减少)和内在垂体疾病(垂体激素释放减少)引起。病人可表现为肾上腺功能低下或甲状腺功能低下。临床体征取决于功能减退的程度和速度。例如，部分 ACTH 减退病人起病初期的基础皮质激素分泌是正常的，但在疾病过程中，肾上腺功能低下症状可以发生。完全性 ACTH 分泌减少的病人皮质激素分泌始终低于正常水平。诊断完全性 ACTH 分泌减少症是相当的容易：大部分病人有症状，靶器官激素(例如，皮质激素、甲状腺素和男性睾丸酮)和垂体激素(例如，ACTH、促甲状腺激素、黄体素)血清水平降低。引起垂体功能减退症的原因包括垂体瘤(最普遍)、下丘脑肿瘤或囊肿、血管浸润和其它疾病、垂体或颅脑放射治疗后遗症。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

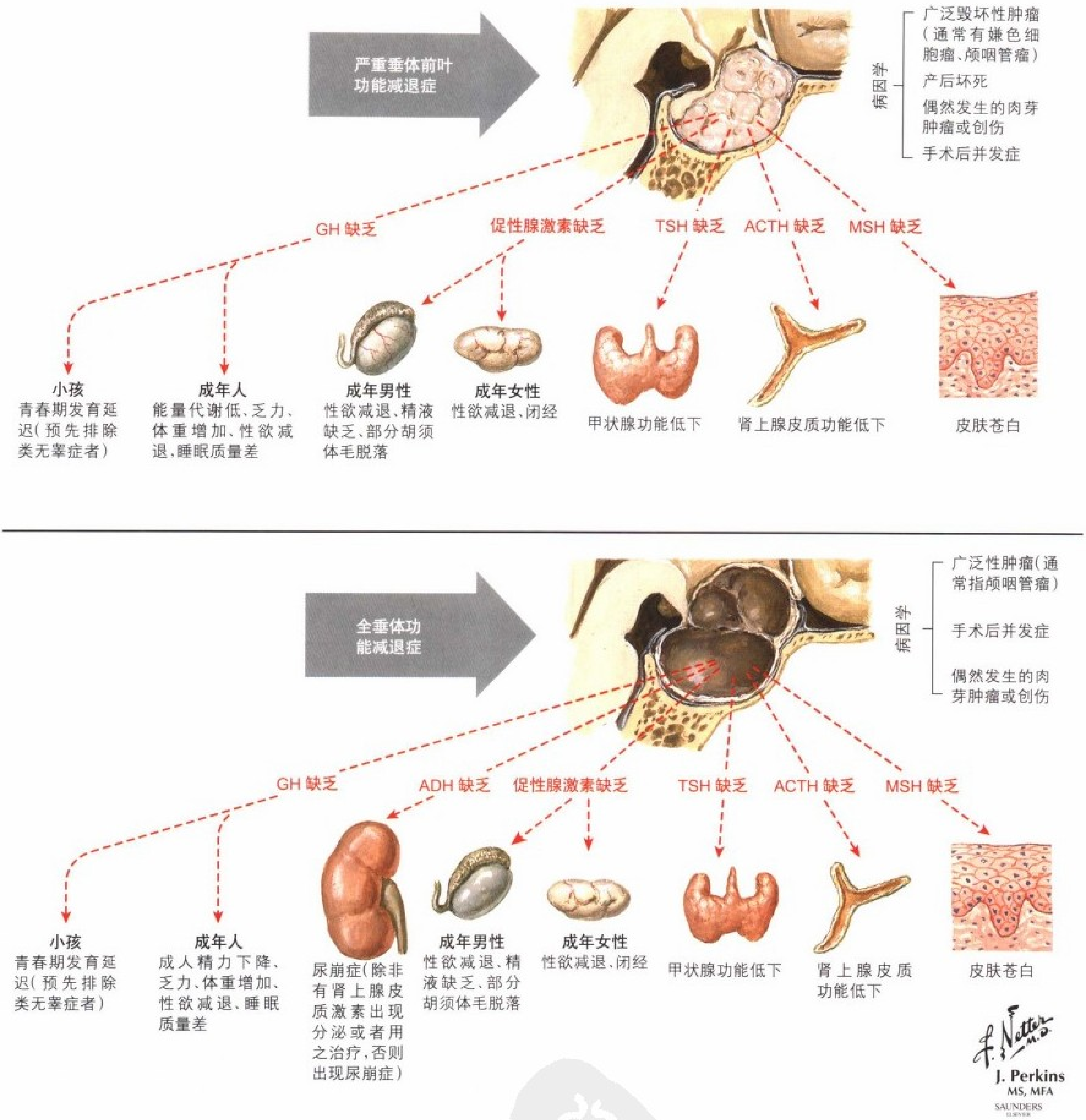


图 5-3　生长激素缺乏及治疗

生长激素通过调节产生 IGF-1 的内分泌和旁分泌来促进身体长高。生长激素缺乏除导致生长的障碍，还可引皮下脂肪增多，肌肉、骨骼质量密度及运动能力降低。儿童则出现与年龄和青春期不符的身材矮小及生长速度缓慢。有垂体肿瘤及头部外伤的成年人能量代谢低、乏力、体重增加、焦虑、性欲减退、睡眠质量差。儿童及成年人用生长激素治疗的目的不一样，对成年人是为了提高其应激能力及精力，恢复正常身体状态，提高生活质量。对儿童来说则要促进其生长发育，恢复身体状态。人工合成的 GH 对骨骺尚没有闭合的 GH 减少儿童有效。副作用包括水肿、肌肉关节痛、良性颅内高血压、掉发、甲状腺功能低下、低血糖或高血糖，还有最严重的癌症危险。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

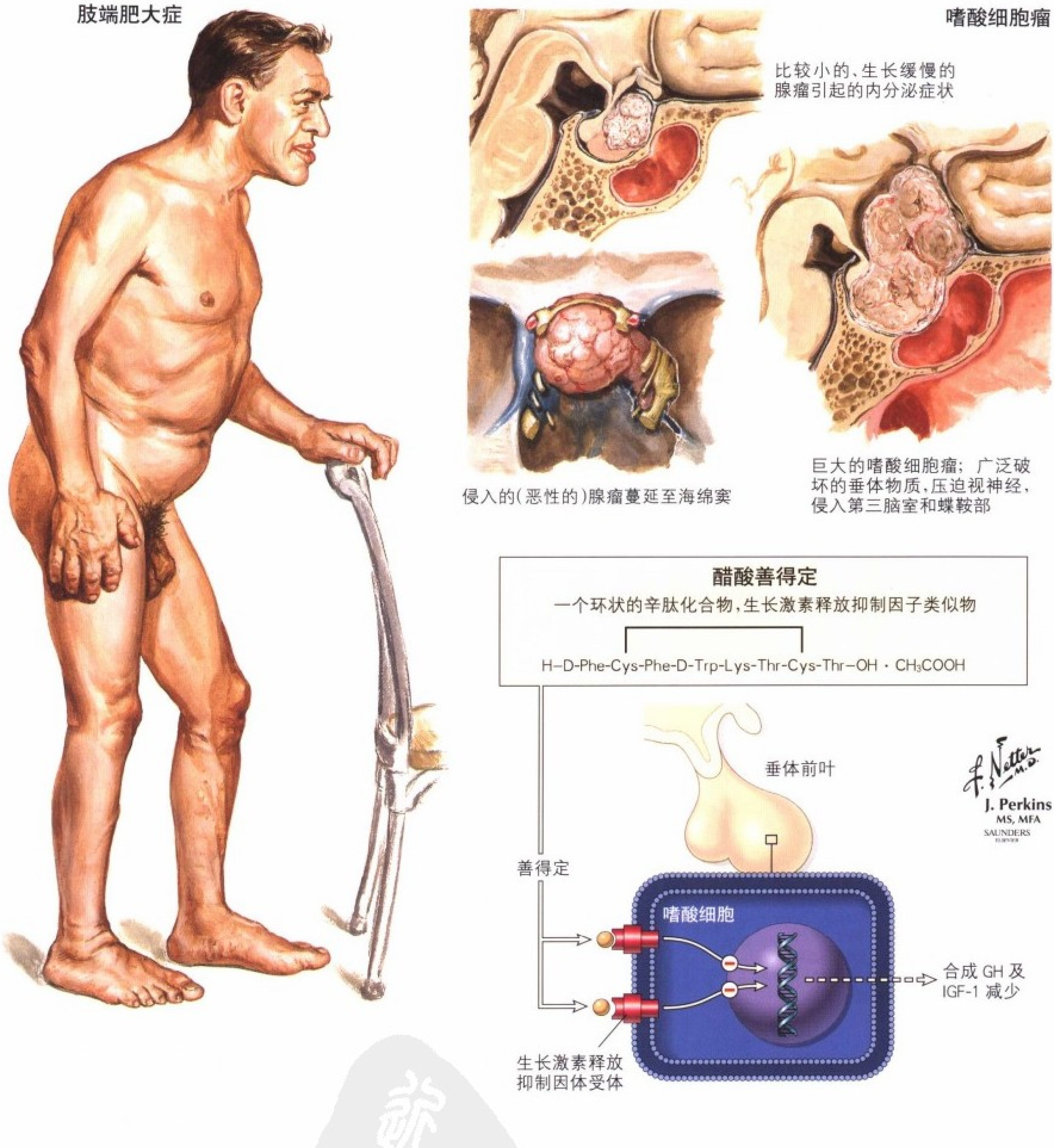


图 5-4　生长激素分泌过多（肢端肥大症）及其治疗

肢端肥大症是由垂体瘤引起的生长素分泌过多而导致的毁损面容性激素疾病。其典型标志是粗犷面容和粗大的双手、双脚、长舌和粗大的内脏(可以导致心脏病、高血压、糖尿病、关节痛)。治疗方法包括手术切除肿瘤组织或放射治疗，或者皮下给予生长激素抑制药。药物有一种长效缓释制剂善得定，该药物模拟天然生长激素抑制素的作用，抑制 GH 和 IGF-1 水平；抑制促黄体(生成)激素对促性腺素释放激素的反应。使肢端肥大症患者 GH 和 IGF-1 恢复正常水平，控制临床表现及症状。通常不良反应有胃肠道反应；更多的严重不良反应包括心律失常、低血糖或高血糖、促甲状腺激素抑制、胰腺炎和胆道疾病。

（孙芳云 译　杜冠华 校）

PDG

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

甲状腺和甲状旁腺解剖学

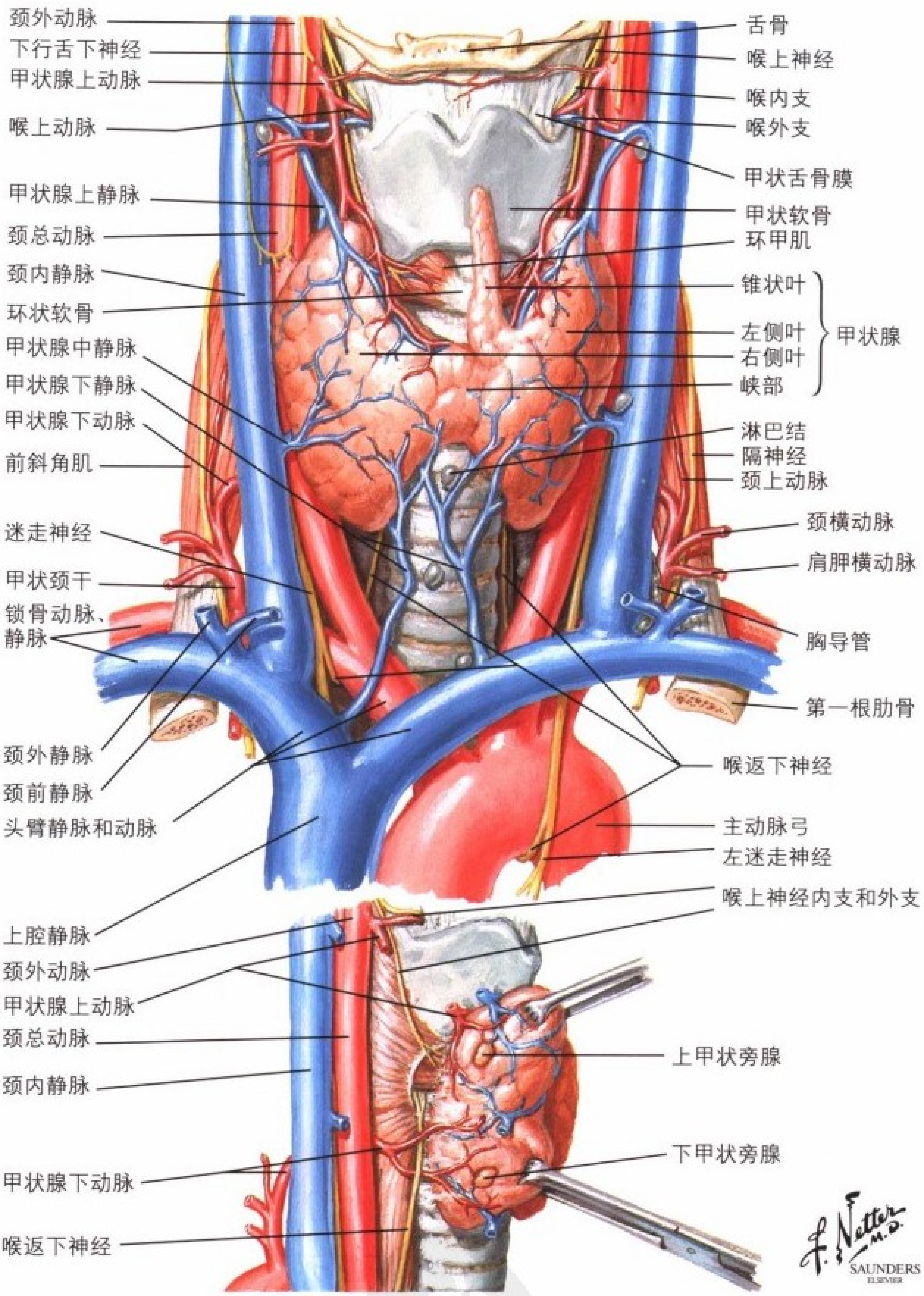


图 5-5　甲状腺激素

甲状腺可促进机体代谢，维持机体正常的生长发育，是机体组织正常功能必需。甲状腺能够合成、贮存、释放两种重要的代谢活性激素：三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine，T_3)和甲状腺素(thyroxine，T_4)。T_3 作为甲状腺激素，活性比 T_4 高4倍多，但在血清中的浓度比 T_4 低。甲状腺每天所产生的 T_3 近80%是由 T_4 脱碘转化而来，T_4 存在两种形式，一是游离态(有活性)，一是蛋白结合态(无活性)。循环中 T_4 与血浆蛋白结合占99%以上，仅有一小部分是游离状态，结果 T_4 作用非常慢，半衰期较长(7天)。T_3 与血浆蛋白结合力低于 T_4，所以 T_3 作用更快，半衰期较短(1.5天)。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

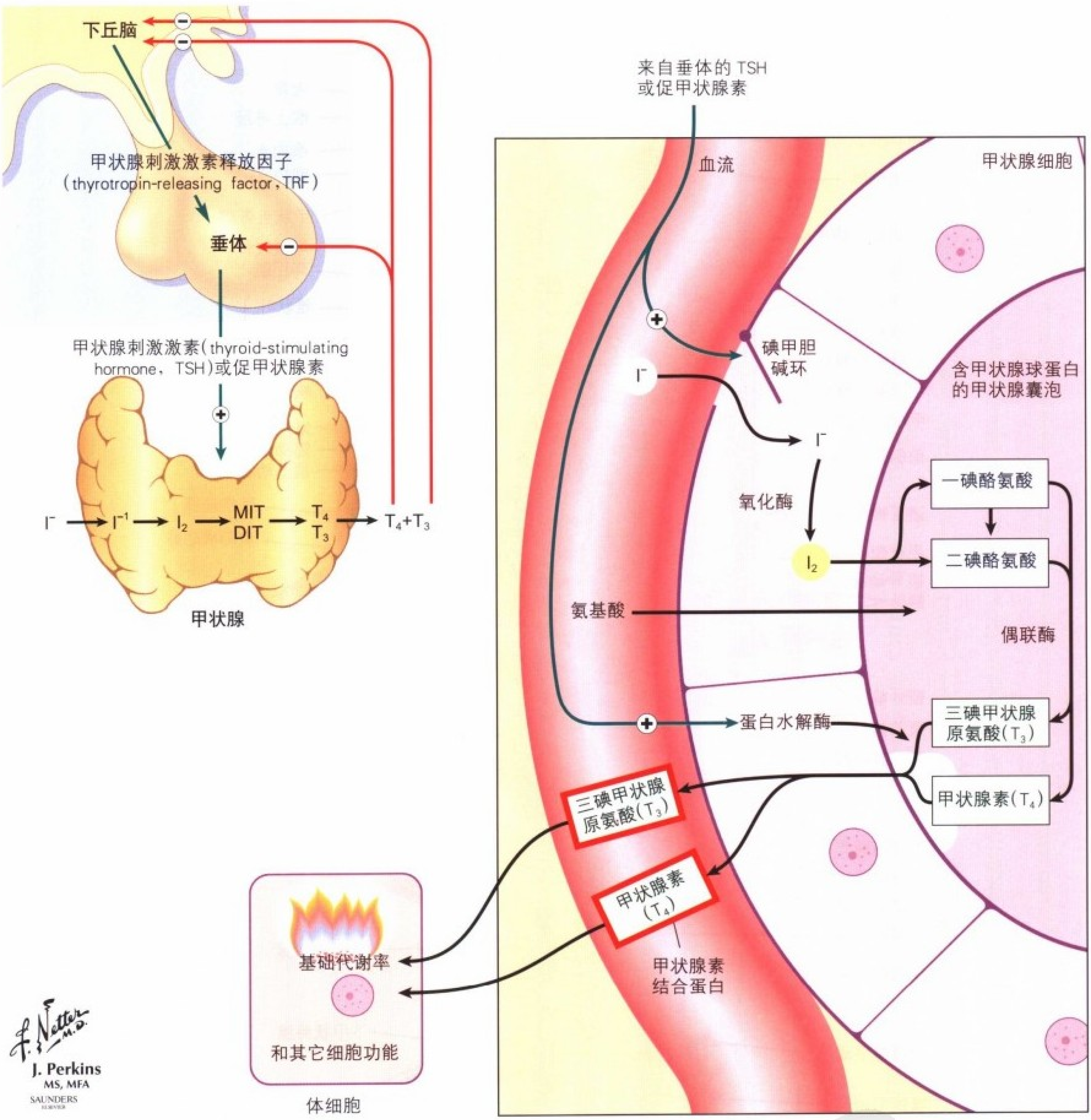
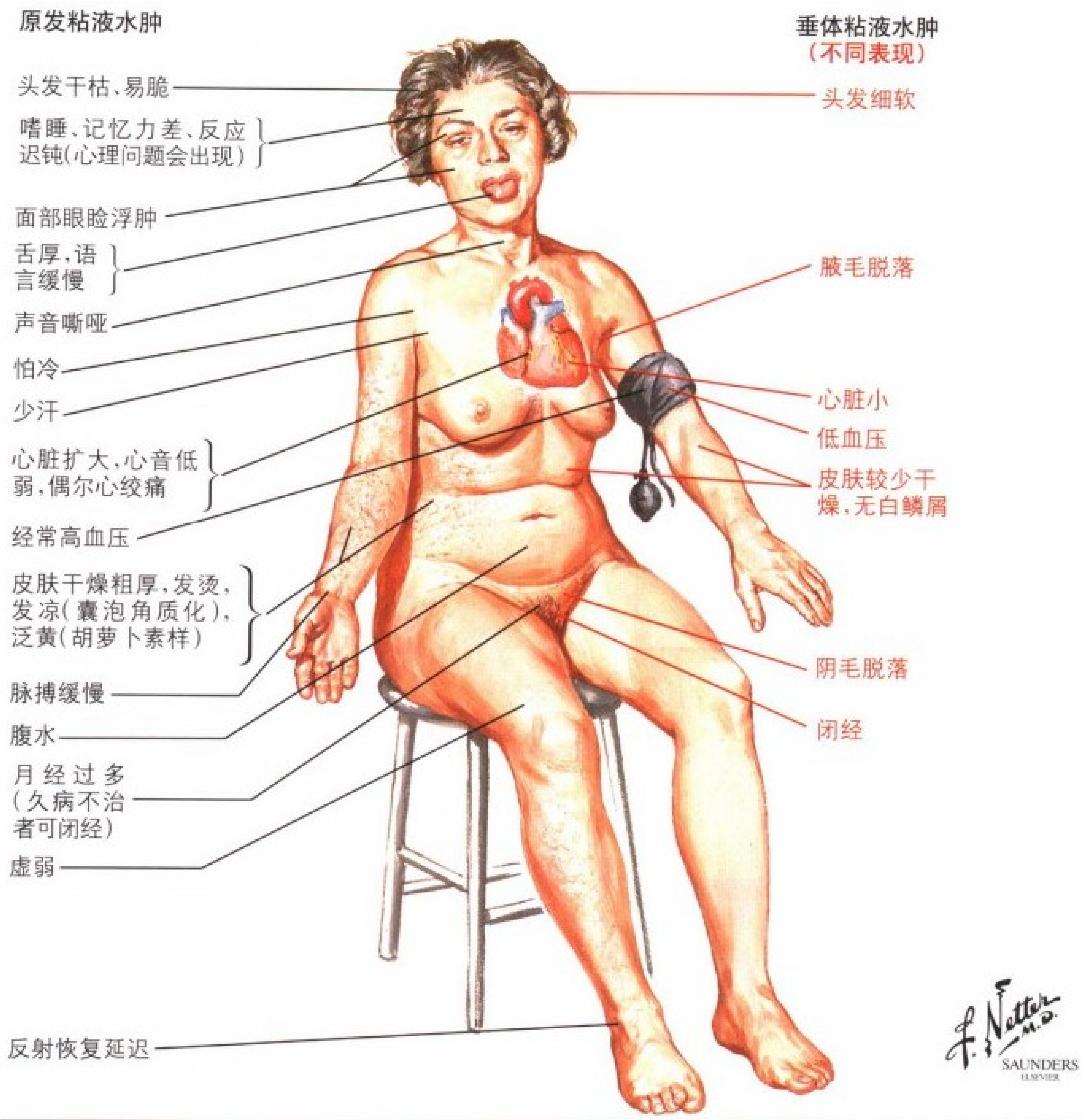


图 5-6 甲状腺激素：合成、释放和调节

甲状腺激素合成和储存是在甲状腺球蛋白氨基酸残基上进行。合成和释放过程包括碘化物被甲状腺摄取，在过氧化物酶作用下碘化物被氧化，甲状腺球蛋白酪氨酸残基被碘化，碘酪氨酸残基偶联生成碘甲状腺氨酸，在蛋白水解酶下甲状腺球蛋白分解并释放 T_4、T_3 到血液中，在外周组织和甲状腺 T_4 转化成 T_3。激素合成和释放由一种负反馈机制控制(甲状腺；下丘脑－垂体轴(HPA)；碘吸收自调节)。循环中激素低水平引起 TRF 释放，而 TRF 引起垂体分泌 TSH。TSH 水平升高可刺激甲状腺碘吸收和激素合成。循环的激素阻止 TRF 和 TSH 分泌。甲状腺也可调节自身碘吸收，以防止过量碘食入后过多激素生成。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com



PBI 和 BEI: TSH 后低，不升高	低，但 TSH 后升高
I^{131}: TSH 后 24 小时吸收低，不升高	低，但 TSH 后升高
胆固醇: 通常升高	一般正常
尿酸: 男性和绝经后女性升高	一样
尿中促性腺激素: 阳性	很少
17-酮类固醇: 低	更低
BMR: 通常低，但不稳定	一样

图 5-7 甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症系甲状腺激素不足引起的疾病，病因可能是原发性(甲状腺)或继发性(下丘脑垂体)功能损伤所致。原发性甲状腺功能减退症主要见于桥本氏甲状腺炎，一种自身免疫疾病，T淋巴细胞产生过量抗体损伤了甲状腺细胞。某些药物，如锂、硝普盐、碘、磺脲类药物等也能引起甲状腺功能减退症。该病多见于女性和60岁以上的人。典型的症状是“缓慢减退”(如体重增加、疲劳、呆滞、怕冷、便泌、肌肉疼痛等)，有时也会出现甲状腺肿大，后期或粘液水肿性昏迷的患者表现为低体温、神志混乱、昏迷、二氧化碳潴留、低钠血症、肠梗阻。甲状腺功能减退症实验室检查表现为血清 TSH 水平升高，游离的 T_4 水平降低。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

影响左甲状腺素作用的药物和机体状况	
药物或机体状况	作用
树脂结合物（如消胆胺、降胆宁）	降低 T_4 吸收
铝制剂	降低 T_4 吸收
硫酸铁	降低 T_4 吸收
碳酸钙	降低 T_4 吸收
舍曲林和其他选择性 5 羟色胺重吸收抑制剂	增加 T_4 消除
酶诱导剂（如卡巴米嗪、苯妥英、利福平、安眠药）	增加 T_4 代谢和清除
怀孕	增加对 T_4 的需求
年龄	降低 T_4 清除
消化不良（如腹泻）	降低 T_4 吸收

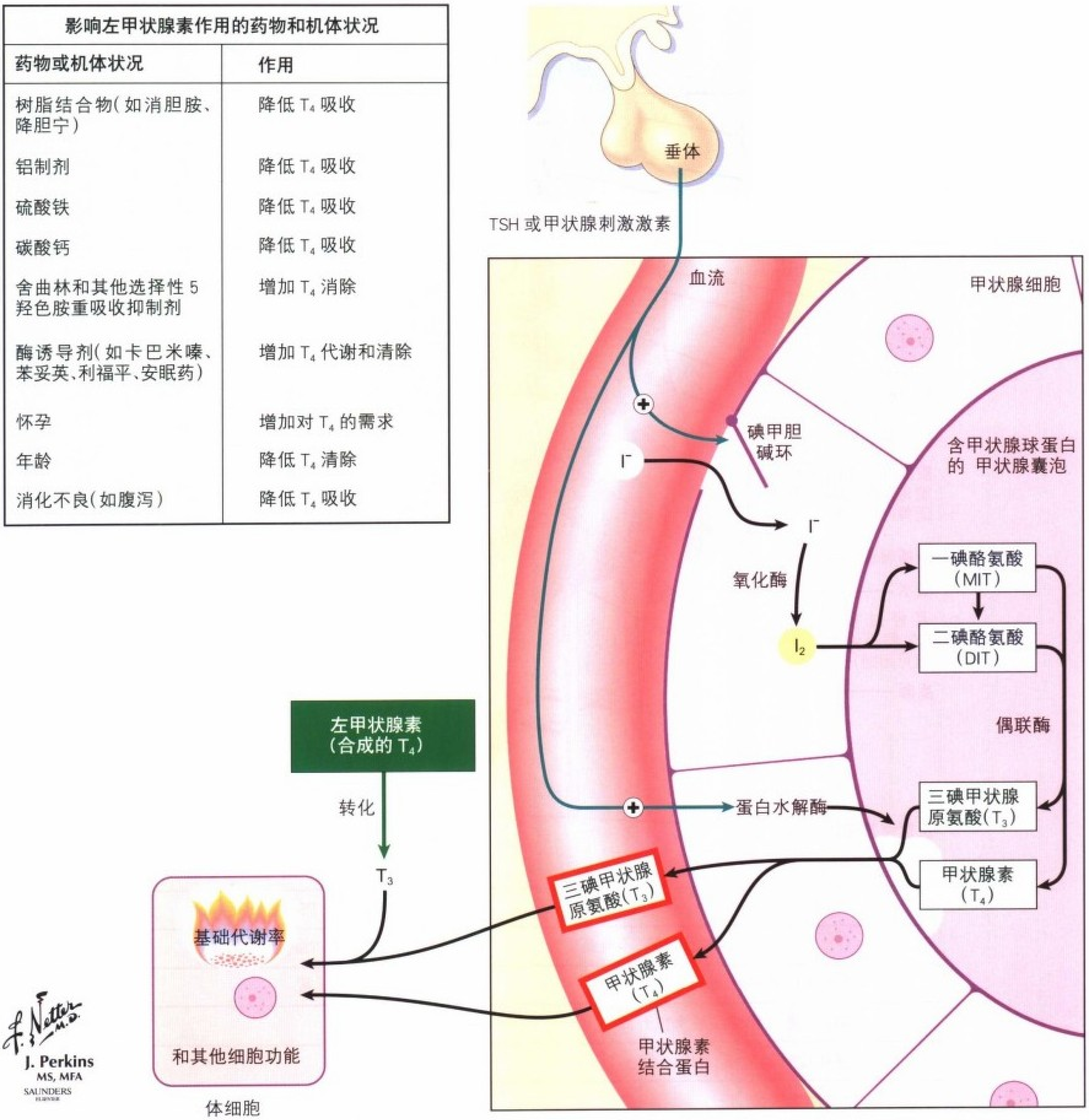


图 5-8 甲状腺功能减退症治疗选择

甲状腺功能减退症治疗的目的主要是通过甲状腺替代疗法获得正常甲状腺功能。治疗首选左旋甲状腺素，它有很多优点，如稳定性好、疗效肯定、花费相对低、每日服用一次，无异体蛋白。左旋甲状腺素具有固有代谢活性，但活性主要是转化为 T_3 后产生。患者用药 3-4 周后症状可得到改善。该药毒性多与 T_4 水平有关，症状为神经质、心动过速、怕热、体重降低。左旋甲状腺素有不同的生产品牌，作用也不完全相同，所以在治疗过程中只能用一种产品。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

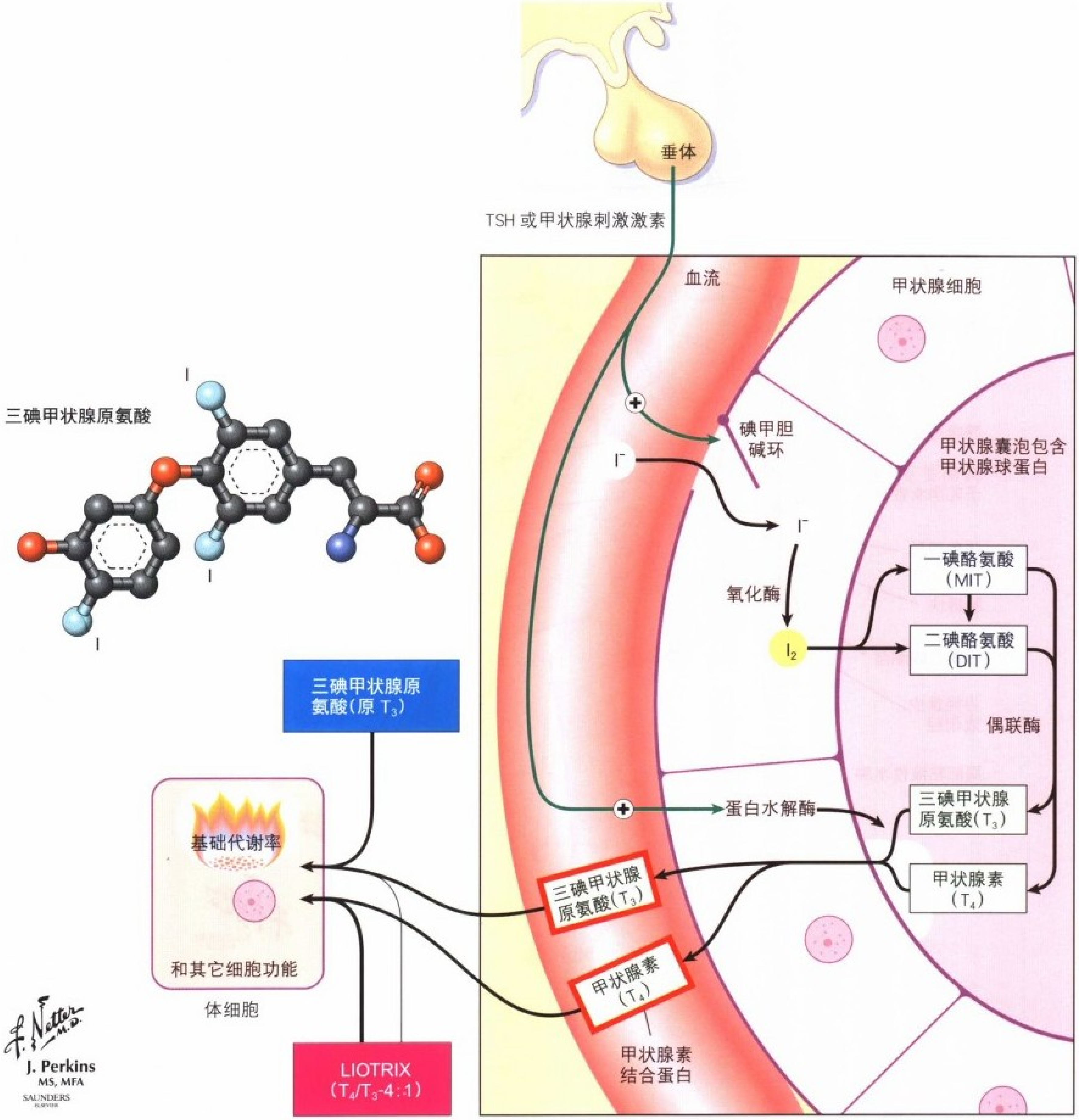


图 5-9　甲状腺功能减退症和 T_4/T_3 联合

三碘甲状腺原氨酸是一种纯的 T_3 制剂，一般在甲状腺替代疗法中不建议使用。口服 T_3 比 T_4 吸收快，产生超生理性血浆 T_3 水平，导致甲状腺毒症。给予 T_3 后游离的 T_4 水平也持续低下，如果误解会导致更多激素的不正确使用。因此，必须监控 T_3 水平。另 T_3 需多次给药，花费高，心脏毒副作用大等缺点。因此 T_3 临床应用并不比 T_4 好，虽然 T_4 最终要转化成 T_3。但治疗急性重度粘液水肿时建议用 T_3。复方甲状腺素(一种稳定合成物)和干甲状腺中含有 T_4 和 T_3。复方甲状腺素中 T_4/T_3 比例为 4:1，但它与 T_3 有同样的问题，且花费更多。干的甲状腺多来源于猪，不建议使用：效价和组成易发生变化，且可引起对动物蛋白过敏的毒副作用。

PDG
我的博客 http://book-life.blog.163.com

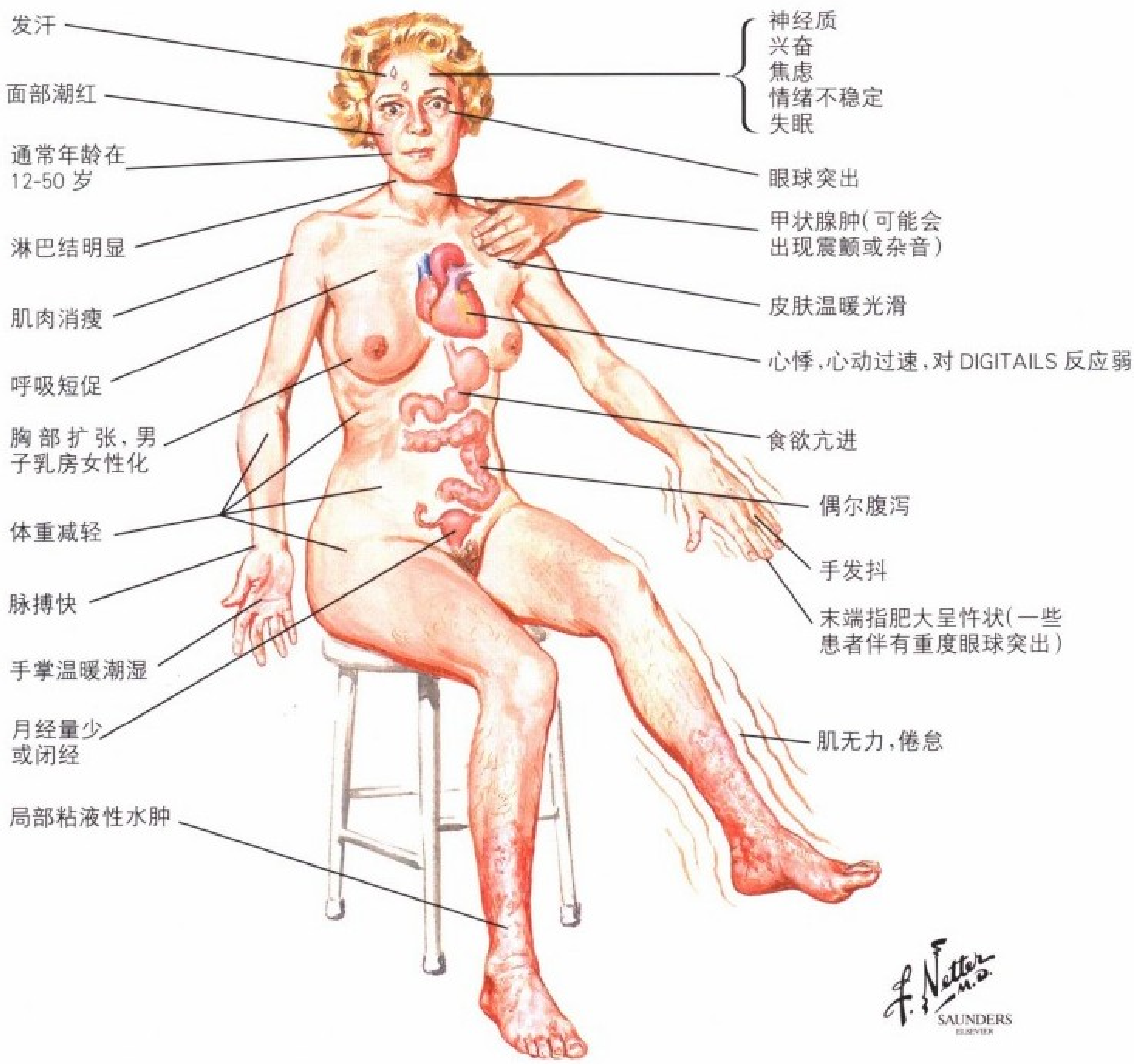
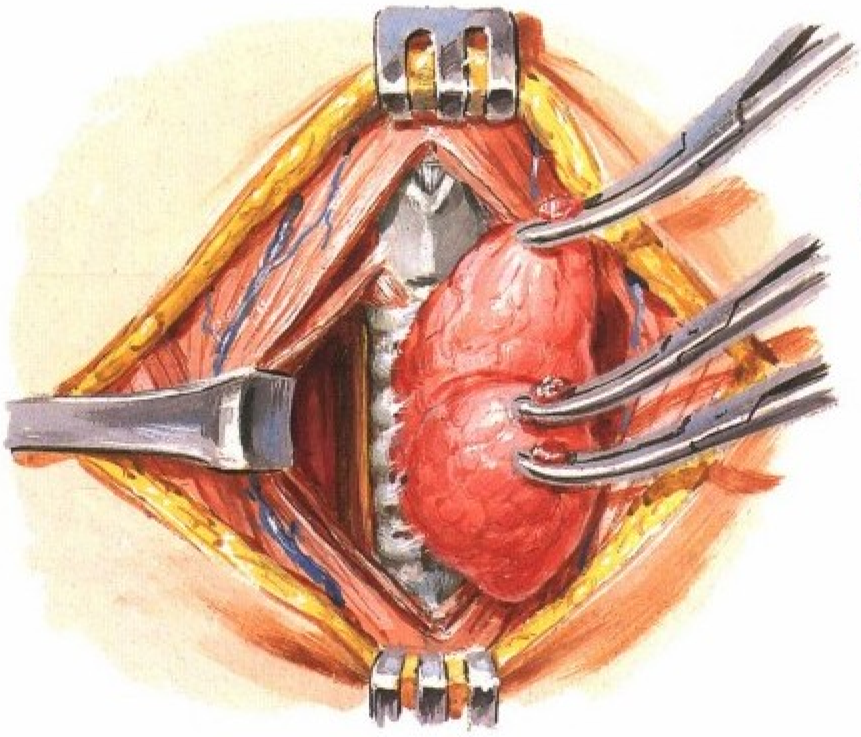


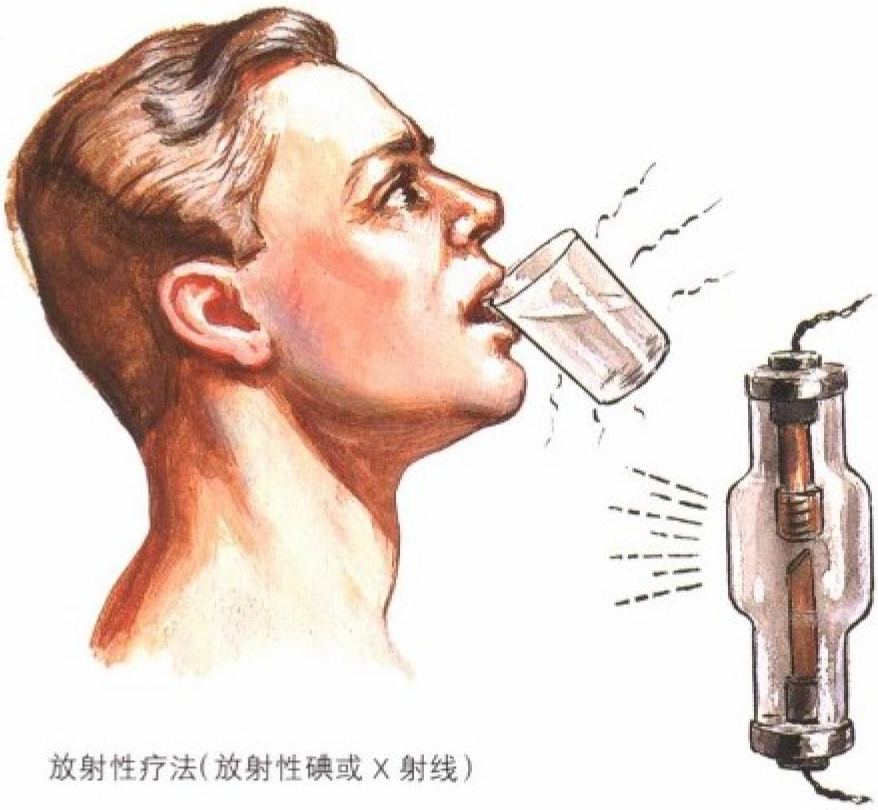
图 5-10 甲状腺功能亢进（甲亢）

甲亢或甲状腺毒症是由于甲状腺激素分泌过多，机体代谢率增高所致。甲亢常见的是Graves病，一种自身免疫疾病，异常甲状腺受体与TSH受体结合，产生过多甲状腺激素。有些药物如胺碘酮、碘、锂等也能引起甲亢。象甲状腺功能减退症一样，甲亢也是多见于女性。临床症状有甲状腺肿大、眼球突出、神经质、怕热、心悸、体重减轻、失眠、产生或加重心脏症状（如心颤、心绞痛）。甲亢不及时治疗会出现甲状腺危象，伴有急性高热，重度甲状腺毒症，心血管崩溃，休克。实验室检查发现血清游离态 T_4 水平高，TSH检测不到，或两者都检测不到。

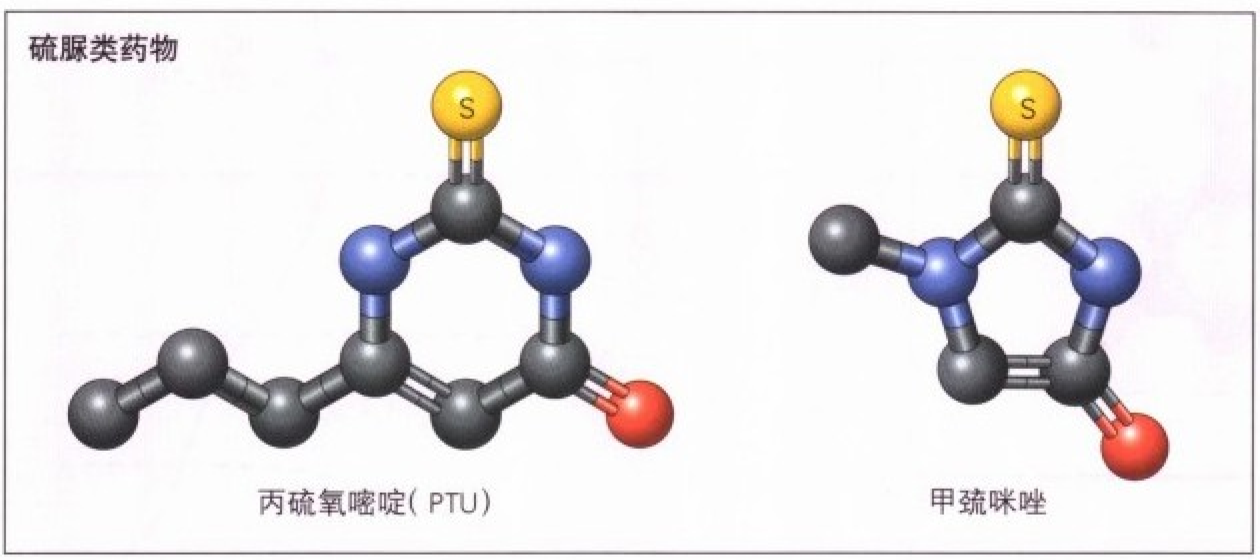
PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com



甲状腺切除



放射性疗法(放射性碘或 X 射线)



J. Perkins
MS, MFA
SAUNDERS

图 5-11　甲亢治疗

甲亢患者治疗主要是使用药物、放射碘疗法和手术。辅助治疗包括肾上腺素拮抗剂和碘制剂。手术(甲状腺不完全或完全切除)一般是在怀疑癌变、食道阻塞、呼吸困难、甲状腺肿大或对其他治疗禁忌时选用。根据抗甲亢药物(PTU，甲巯咪唑)药理活性，适宜于儿童、妊娠妇女，伴有并不复杂的Graves病的青少年。这些药物可长期使用，或为降低甲状腺激素水平在放射性疗法或手术前短期使用。

PDG

我的博客 http://book-life.blog.163.com

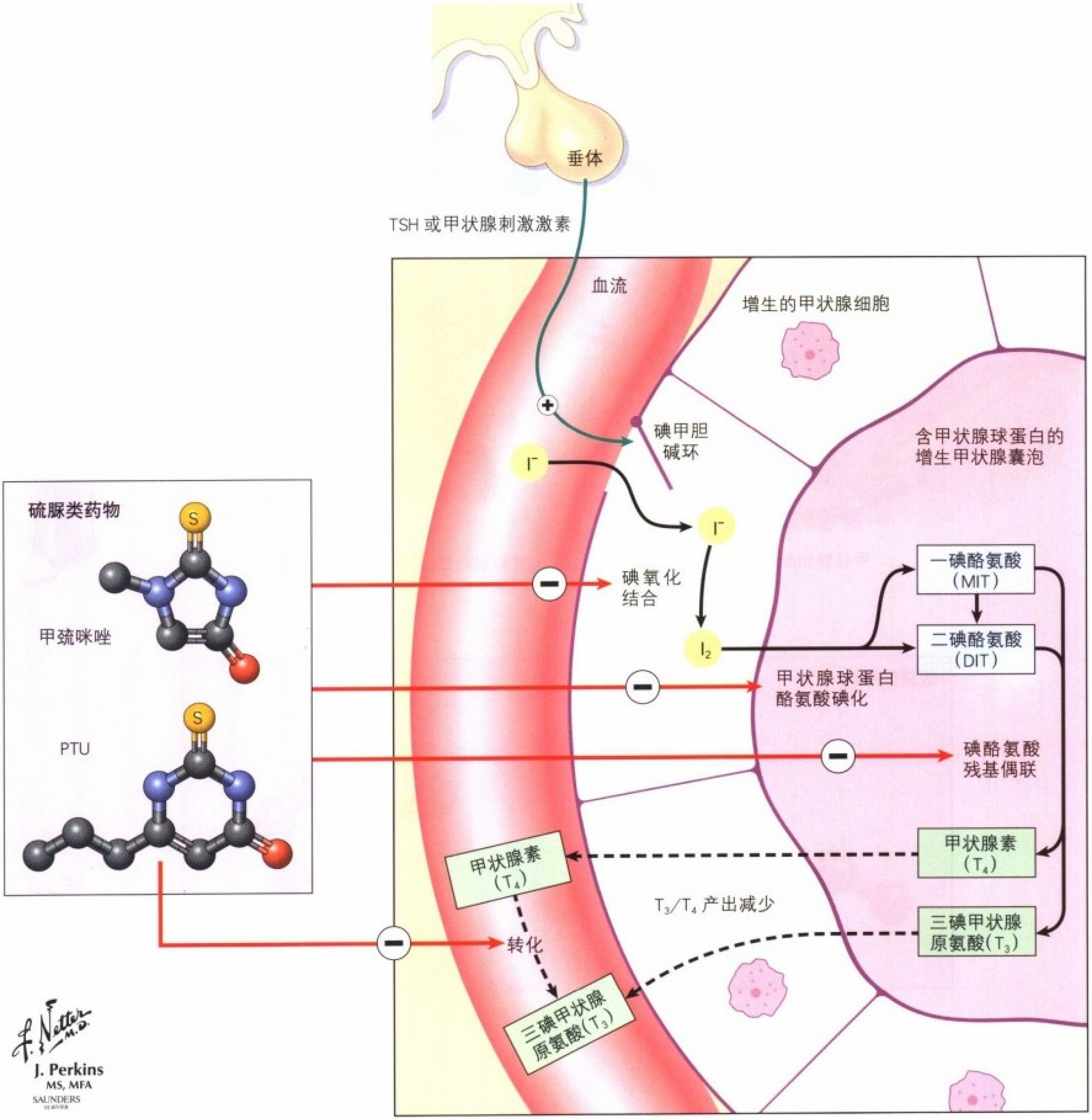


图 5-12 硫脲类药物

硫脲类药物能干扰甲状腺球蛋白酪氨酸的碘摄取，抑制碘酪氨酸偶联形成甲状腺素，从而抑制甲状腺激素生成。因为硫脲类药物自身在甲状腺被碘化后降解，这导致氧化碘从甲状腺球蛋白分离，所以硫脲类药物尚可阻断碘氧化。PTU（但非甲巯咪唑）可抑制周边组织 T_4 去碘形成 T_3，因此甲亢危象患者服用可更快地降低病患 T_3 的浓度。甲巯咪唑作用强度约为 PTU 的 10 倍，但在同样作用强度下，两个药物临床疗效相近。甲巯咪唑一天只需服用一次，而 PTU 每 6-8 小时就需给药一次。PTU 更适宜于妊娠妇女。临床上一般硫脲类药物用药后 6-8 周显效。治疗的疗程一般在 12-18 个月。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

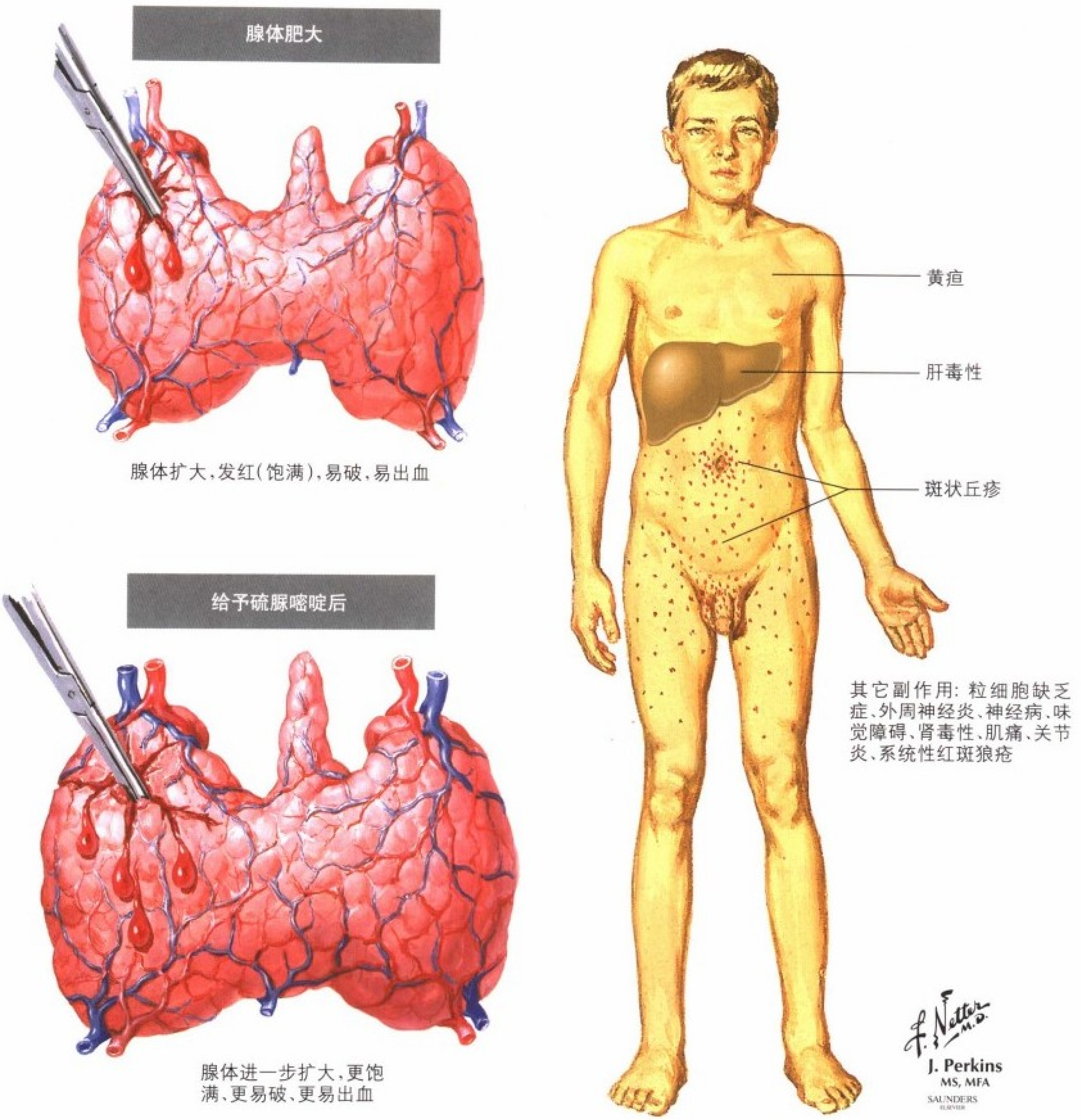


图 5-13　硫脲类药物副作用

硫脲类药物最常见的副作用是药疹,不伴有其它全身性症状。药疹症状轻微者可不予治疗,或改用本类其它药物(极少数产生交叉过敏反应)。如果出现全身性症状(如发热、咽痛),应立即停止用药。肝毒性表现为使用PTU引起肝细胞损伤和使用甲巯咪唑可引起阻塞性黄疸。如果有肝病史或存在诱发肝炎的危险,应定期进行肝功检测(LFT)。粒细胞缺乏症(多形核白细胞数减少)是最严重的副作用。突然的发热、虚弱、咽痛等症状出现,使用高剂量的甲巯咪唑会更危险。如果发现这些副作用,应停止服用甲巯咪唑,并应密切关注患者,避免感染。其它严重的副作用有外周神经炎、神经病、味觉障碍、肾毒性、肌痛、关节炎、系统性红斑狼疮。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

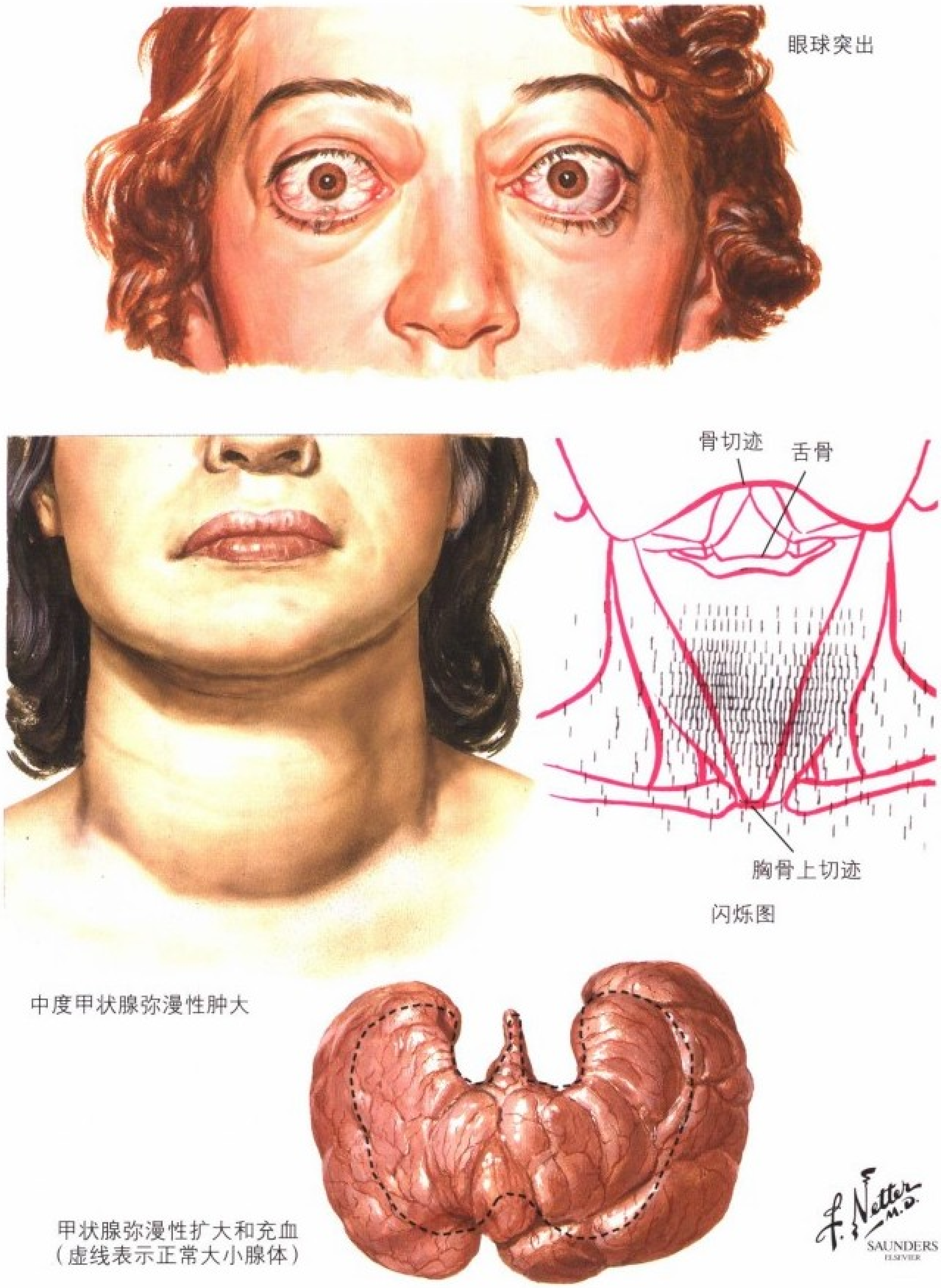


图 5-14 放射性碘

放射性碘治疗适宜壮年人、有 Graves 眼肌患者、或术后复发、不宜手术者、及对硫脲类药物无效者。放射性碘可用于患有心脏病的老年人和毒性多发性结节性甲状腺肿者。临床使用放射性碘的最好效果 3-4 个月才可见到。最常用的是 ^{131}I，可被甲状腺迅速摄取，β 射线一般只作用甲状腺腺泡细胞，而不波及周围组织。放射效果依赖于放射剂量，但剂量增大可引起细胞毒性。适当剂量的放射性碘只破坏甲状腺而不损伤周围组织。放射性碘治疗最大的副反应是引起甲状腺功能减退。放射性碘治疗后引起的甲亢多是由于甲状腺受损后释放大量激素，如果在放射性碘治疗（导致激素耗竭）前使用硫脲类药物或 β 阻断剂可使该副作用最大程度的减轻。放射性碘短期使用会产生轻度甲状腺肿痛，头发变纤细的副作用，长期使用有致癌和遗传受损的副作用。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

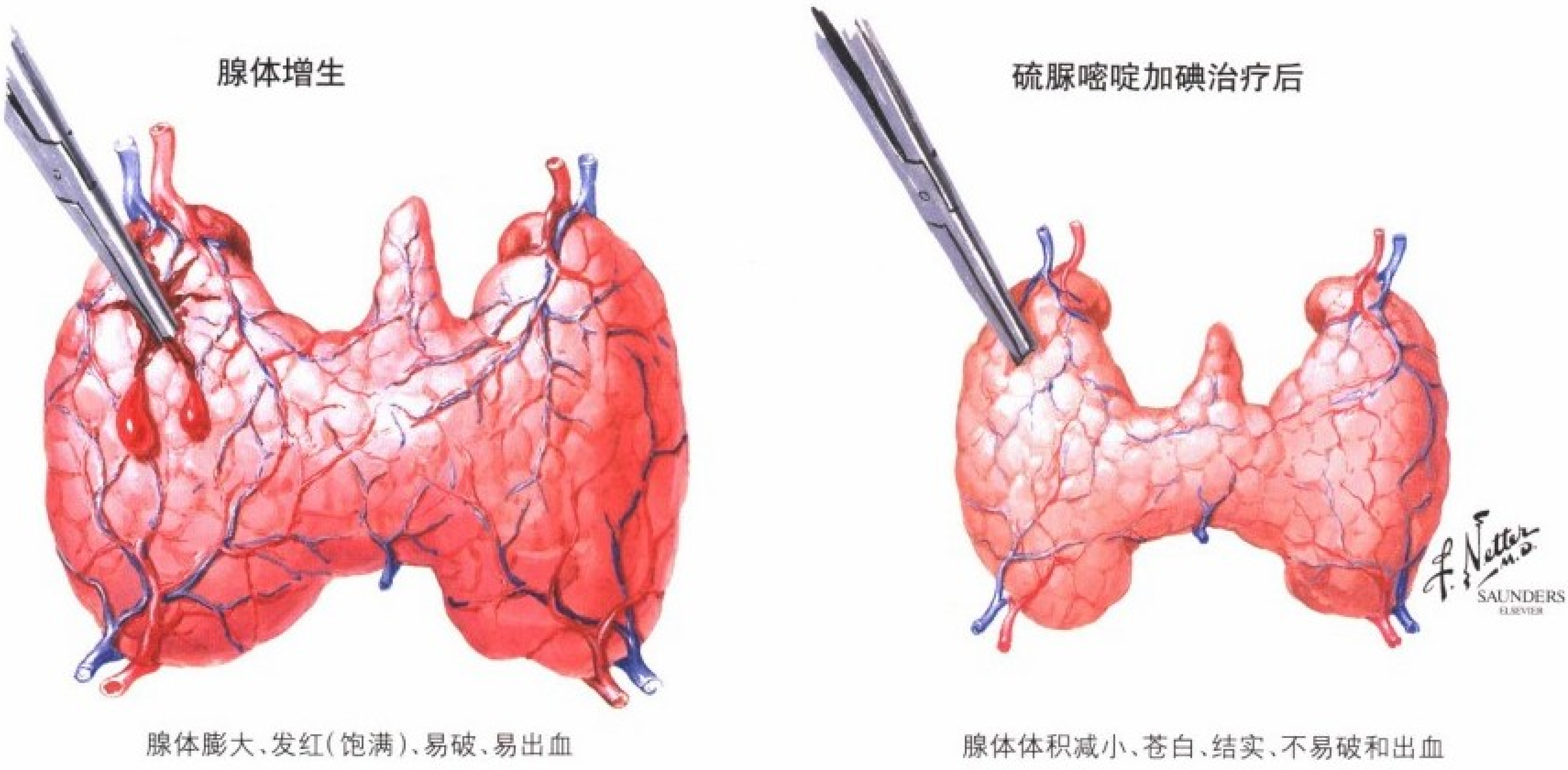


图 5-15 碘化物

碘化物（如卢戈液：5% 碘和 10% 碘化钾）是治疗甲亢最古老的药物，在药物疗法以前它是唯一的治疗手段。如今多数情况下碘化物已被硫脲类药物和 β 阻断剂所代替。碘化物可阻断碘有机合成，抑制甲状腺激素释放，减少腺体体积和血液供应。碘化物作用迅速，2-7 天即可起效。因而碘化物主要用在甲状腺危象和硫脲类药物治疗缓解的患者。碘化物也可作常规用药，配合服用硫脲类药物更好，腺体切除手术前 10~14 天给药可缩小腺体体积和减少血液供应。碘化物不能在放射性碘治疗前用药，因为碘化物可阻断放射性碘在腺体的保留。碘化物副作用主要有急性过敏反应，诱发甲减的危险及加重甲亢症状。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

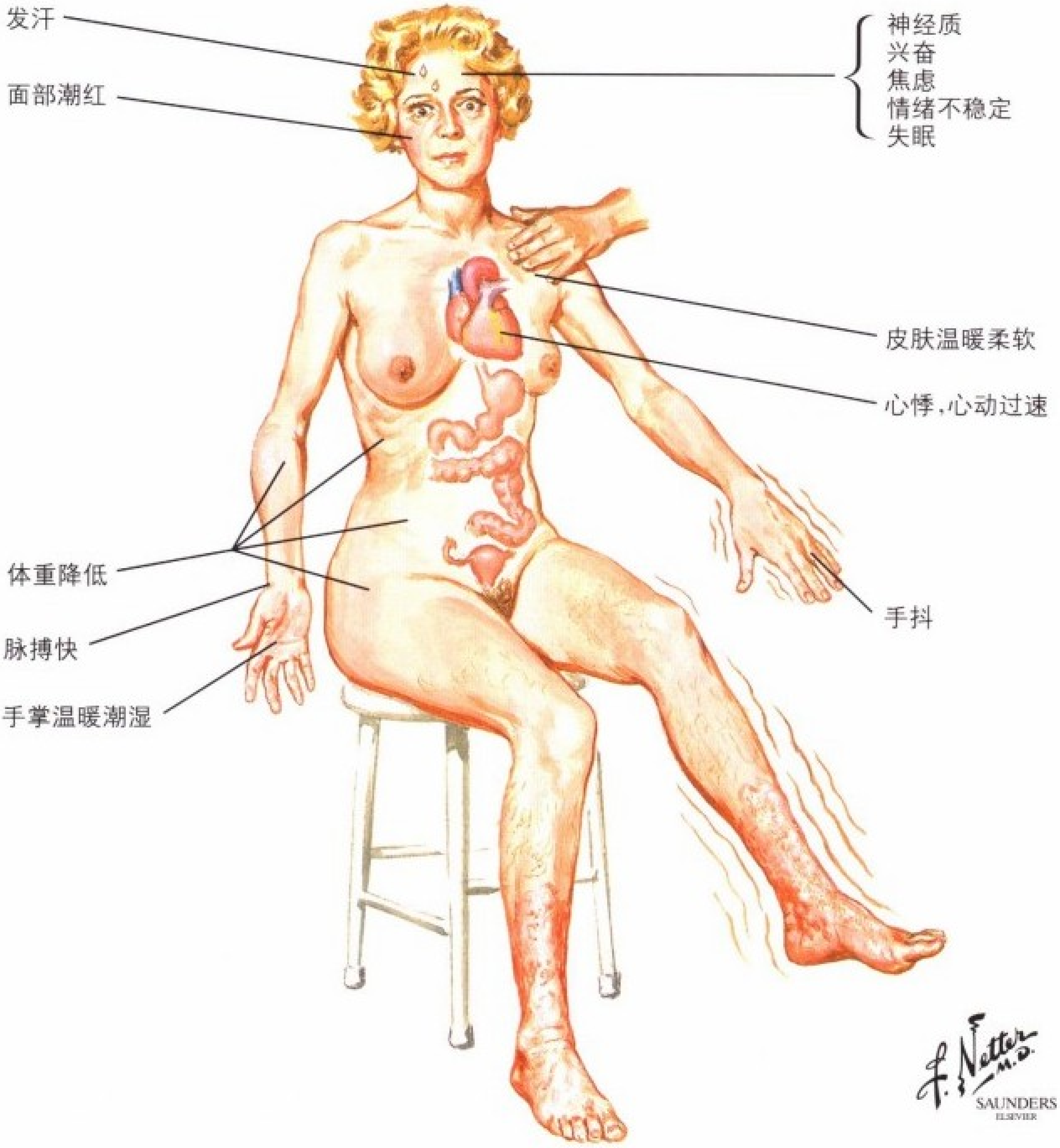


图 5-16 肾上腺素拮抗剂

甲亢许多表症是由交感神经系统调节，所以通过应用肾上腺素拮抗剂控制交感神经来缓解症状应该是合理的，因为这类药物可阻断甲状腺激素通过儿茶酚胺产生的作用。肾上腺素拮抗剂并不影响疾病的发展，所以一般不作为首选疗法，但在硫脲类药物、放射性碘、手术治疗发挥作用前使用这类药物可加快症状缓解。它们也可作为硫脲类药物和放射性碘辅助用药，用于危重甲状腺毒症、妊娠甲状腺毒症、甲状腺危象患者。β 阻断剂普萘洛尔可减少 T_4 向 T_3 的转化，是最常用的肾上腺素拮抗剂。它可缓解甲亢引起的心悸、心动过速、焦虑、出汗、震颤、神经性肌肉强直。当不宜使用普萘洛尔时可使用钙离子通道阻断剂地尔硫䓬(如患者伴有哮喘、CHF、糖尿病)。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

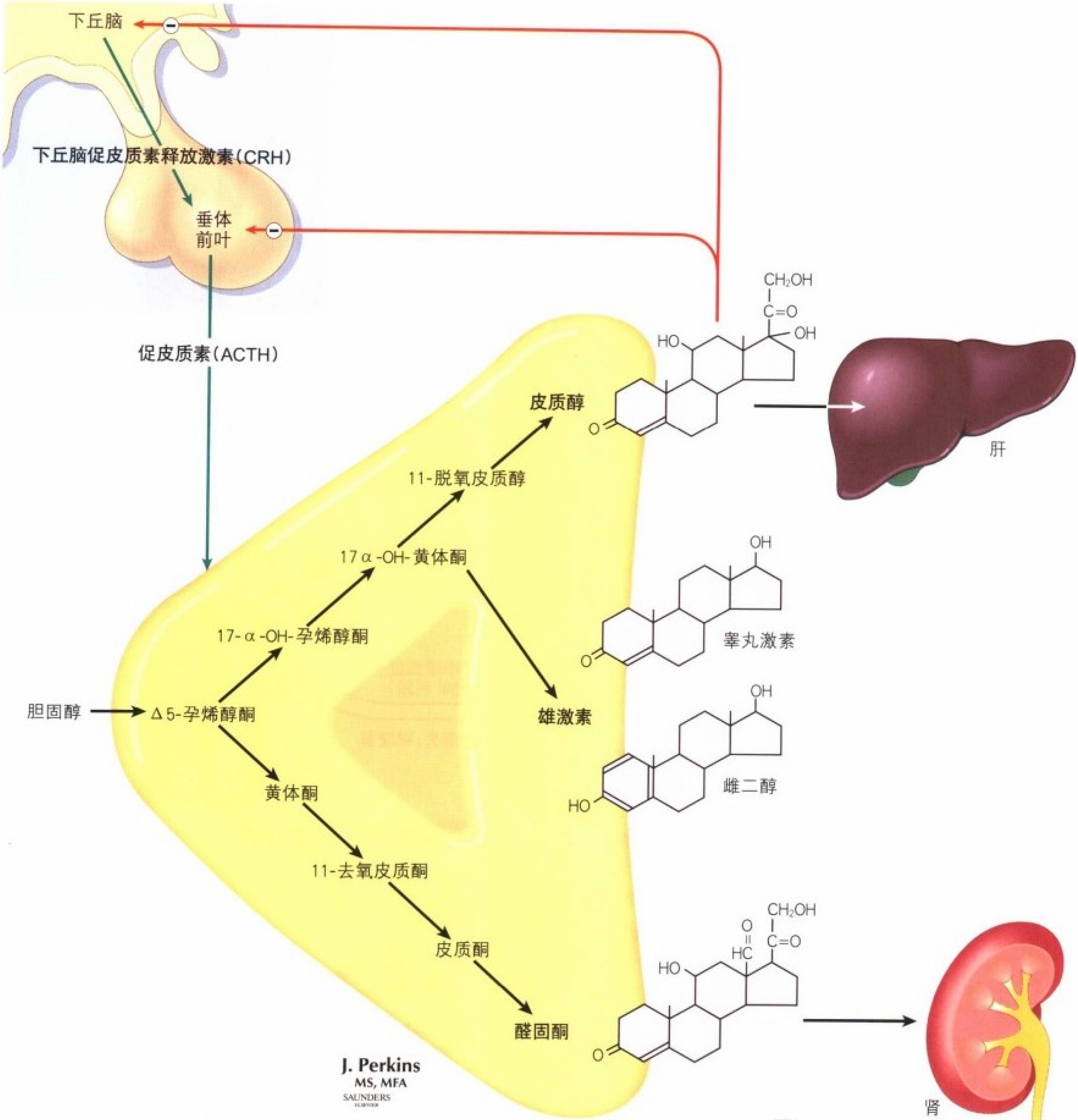


图 5-17　肾上腺激素调节

人体有两个肾上腺，可分泌盐皮质激素(如醛固酮)和糖皮质激素(如皮质醇)，前者可调节人体体液和电解质平衡，后者负责碳水化合物代谢。醛固酮产生由肾素-血管紧张素系统调节；皮质醇产生由下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴反馈机制调节。首先神经递质、后叶加压素、儿茶酚胺等刺激下丘脑释放 CRH。CRH 刺激垂体前叶释放 ACTH，ACTH 刺激肾上腺皮质产生皮质醇。当血清皮质醇水平升高，CRH 和 ACTH 受副反馈机制调节合成分泌减少。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

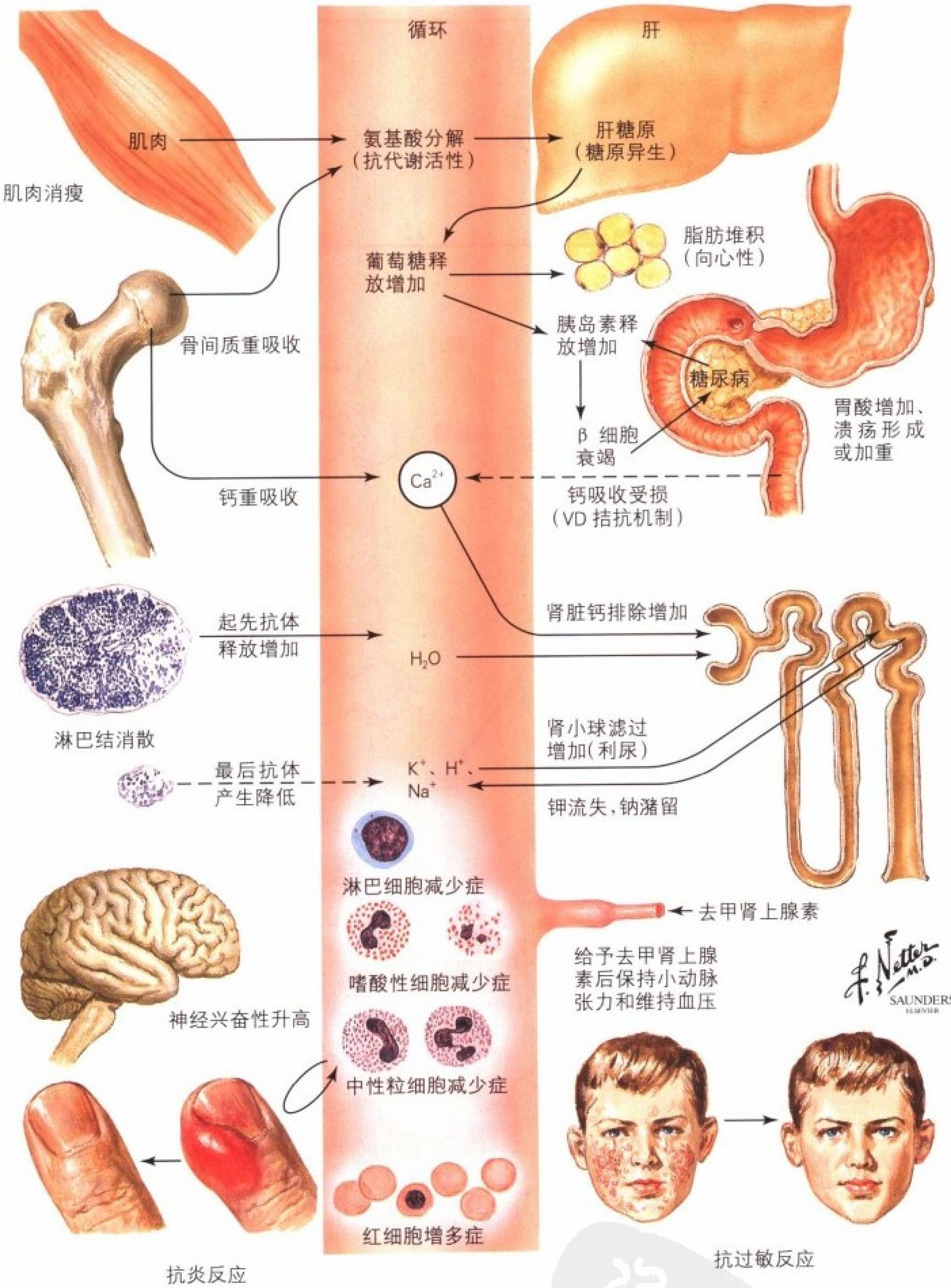


图 5-18 盐皮质激素和糖皮质激素

盐皮质激素具有促进钠和水在肾小管重吸收,增加尿钾和氢离子释放的作用。糖皮质激素主要功能是调节碳水化合物代谢,但它们还参与其它生理活动,有糖原异生、葡萄糖利用、脂质和骨代谢、体液和电解质平衡、不同免疫细胞水平的改变、炎症反应的缓解、参与神经精神功能。这些作用的结果非常显明地表现为免疫抑制和抗炎作用(直接结果为免疫抑制)-糖皮质激素被广泛用于癌症、自身免疫性疾病和炎症疾病的治疗,如哮喘、结肠炎、关节炎、过敏疾病等。

PDG

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

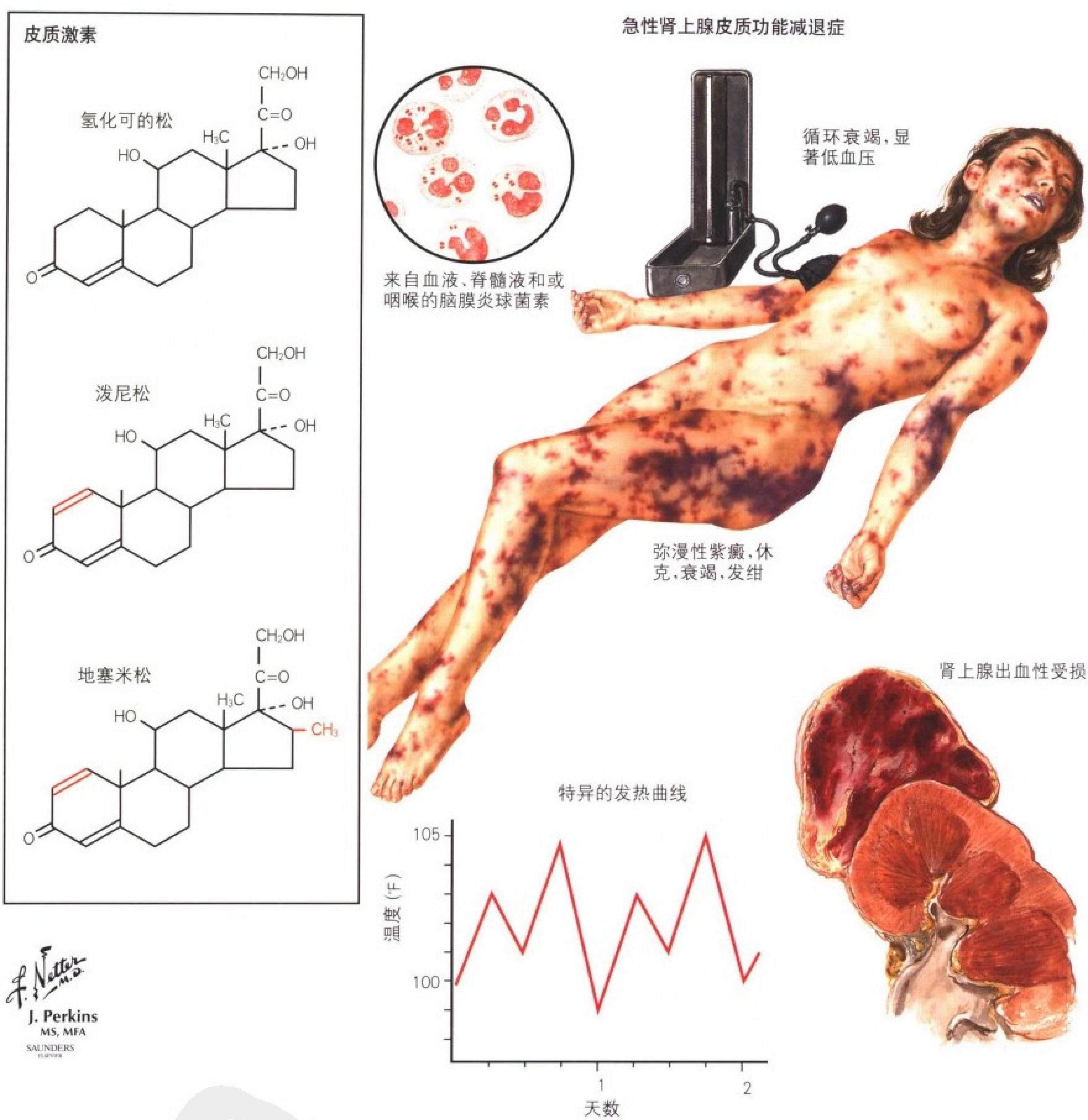


图 5-19 皮质激素

治疗用皮质激素（如氢化可的松、泼尼松、地塞米松）具有不同的盐皮质激素和糖皮质激素活性，通过抑制免疫细胞功能发挥抗炎和免疫抑制活性。这种作用为减少炎症介质的形成、释放和活性，如细胞因子、组胺、前列腺素、白三烯等。短期治疗有失眠、欣快感、食欲增强等的副作用，长期使用有骨质疏松、高血压、水肿、高血糖和库欣综合征的副作用。长期用药抑制 HPA 轴，突然停药可引起严重的急性肾上腺功能减退症。缓慢停药可使 HPA 轴恢复功能。适时用药，和通过吸入、鼻喷、关节内注射或直肠栓剂方式给药可减少全身性吸收及副作用。变换剂量和最低限度降低剂量可限制副反应和肾上腺萎缩。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

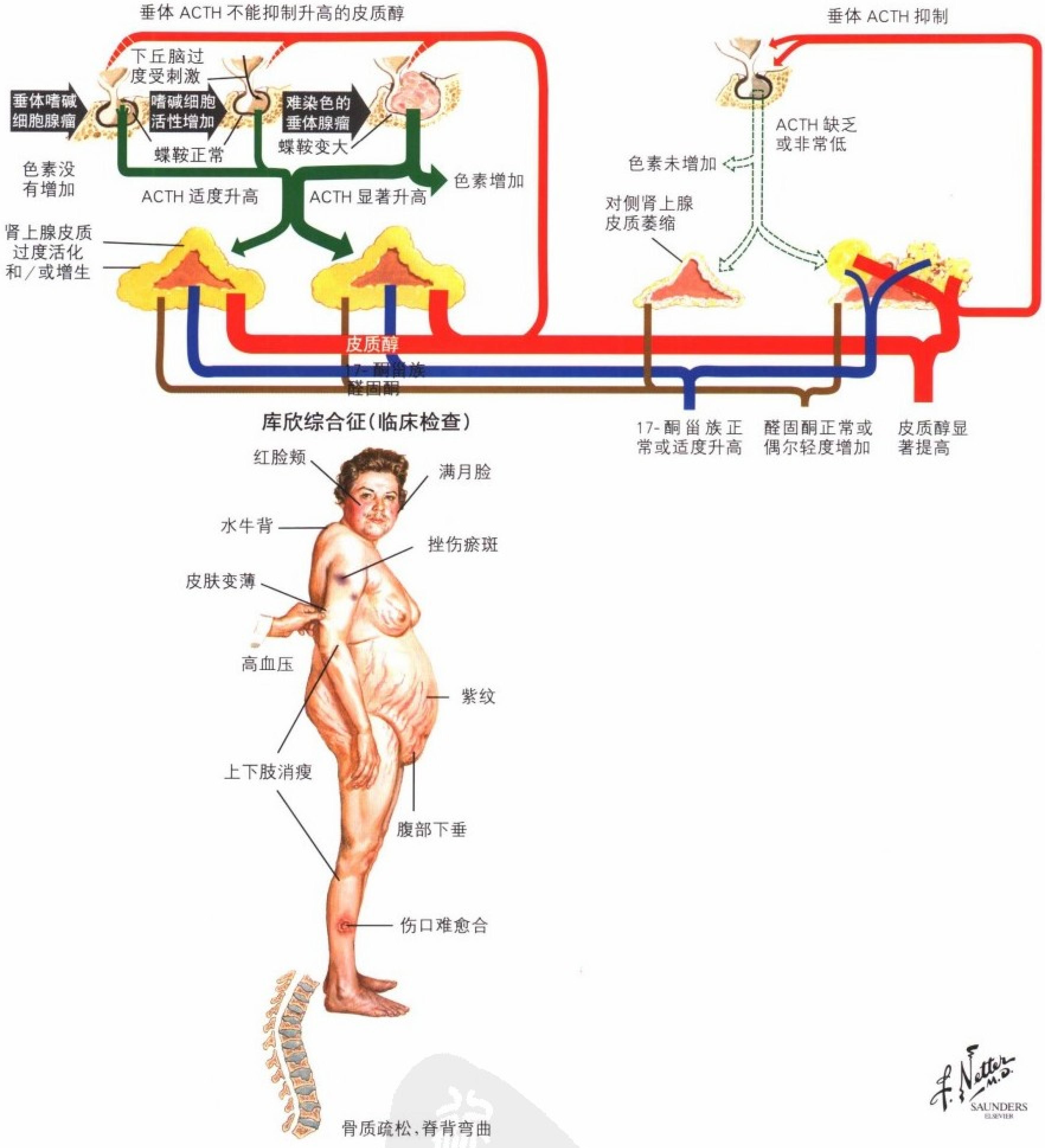


图 5-20 库欣 (Cushing) 综合征

库欣(Cushing)综合征是长时间使用糖皮质激素类药物后产生的临床体征。这种情况可由多种外因引起,例如长时间皮质激素治疗或内源性因素引起。后者是由于过度 ACTH 分泌(ACTH 依赖性)或自身皮质醇过多分泌(ACTH 非依赖性)导致的。肾上腺皮质瘤、癌扩散以及异位 ACTH 和 CRH 是内源性体症产生的原因。临床表现显示多种器官系统受到影响,与皮质醇增多症的程度和过程相关。最常见的症状是进行性肥胖,主要表现在脸、颈、躯干和腹部等部位。脸部脂肪堆积引起满月脸,背部脂肪堆积形成水牛背。其它症状还有疲劳、肌肉紧张、上肢肌肉消瘦、骨质疏松、心血管疾病和代谢综合征。

PDG
PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

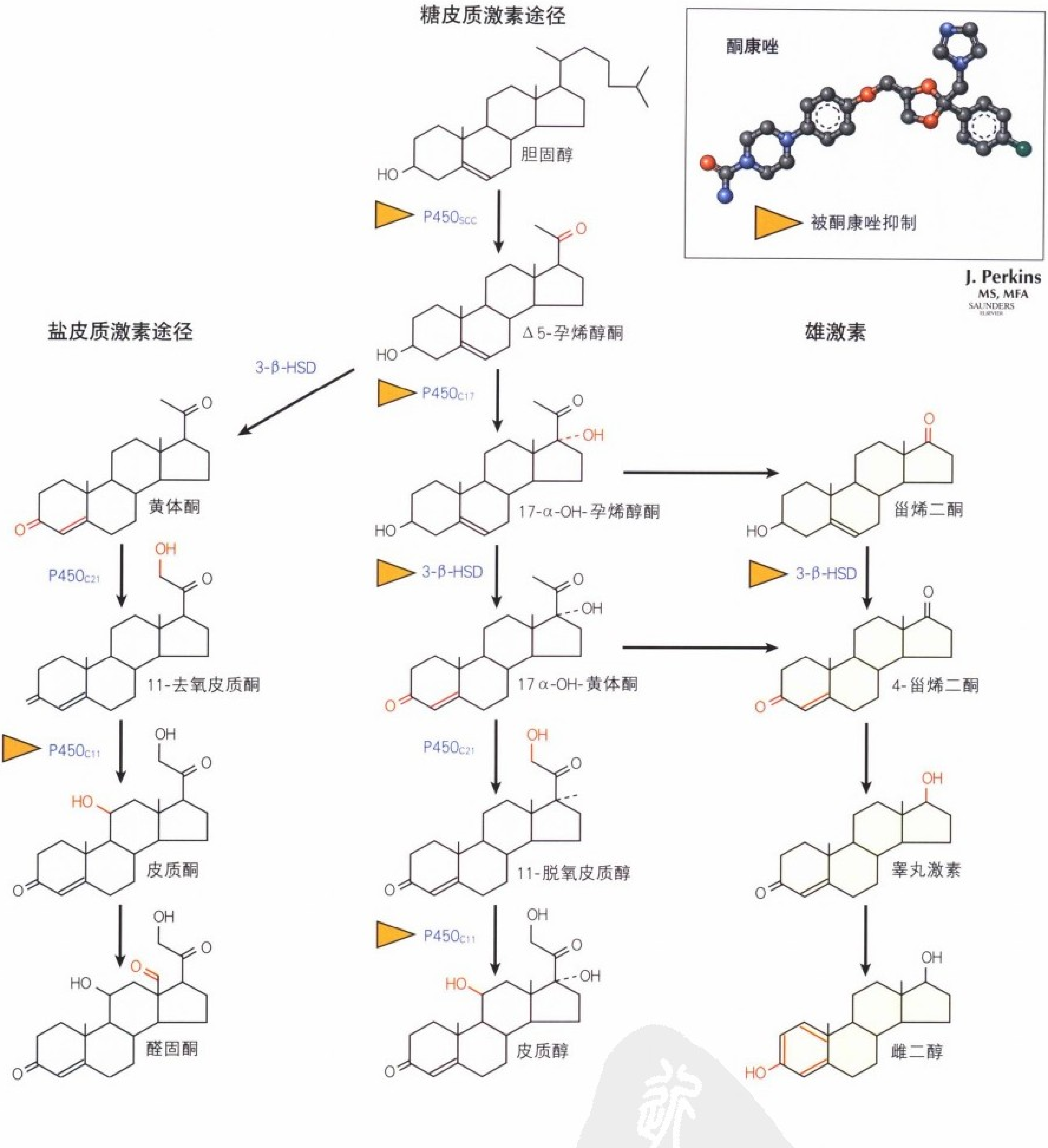


图 5-21　酮康唑

Cushing 综合征治疗目的是最大限度减少糖皮质激素或 ACTH 的作用。对内源性症状治疗主要是为了减少手术前患者的皮质醇生成或维持正常皮质醇水平直到手术或放射疗法发挥作用。抗真菌药酮康唑用来治疗因异位 ACTH 产生引起的 Cushing 综合征。该药可抑制肾上腺皮质细胞色素 P450 依赖酶,降低皮质醇生成的作用显著。P450 依赖酶可催化皮质醇前体如黄体酮等的形成,同代谢药作用相似。因为酮康唑可抑制后者作用,它能够提高许多肝代谢产物水平,如环胞霉素、地鼠灵、地高辛、苯妥英等。酮康唑副反应有恶液质、头疼、头昏眼花、疲劳、男性女乳症、胃肠道症状、皮疹等。患者服用 4-6 周后开始见效。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

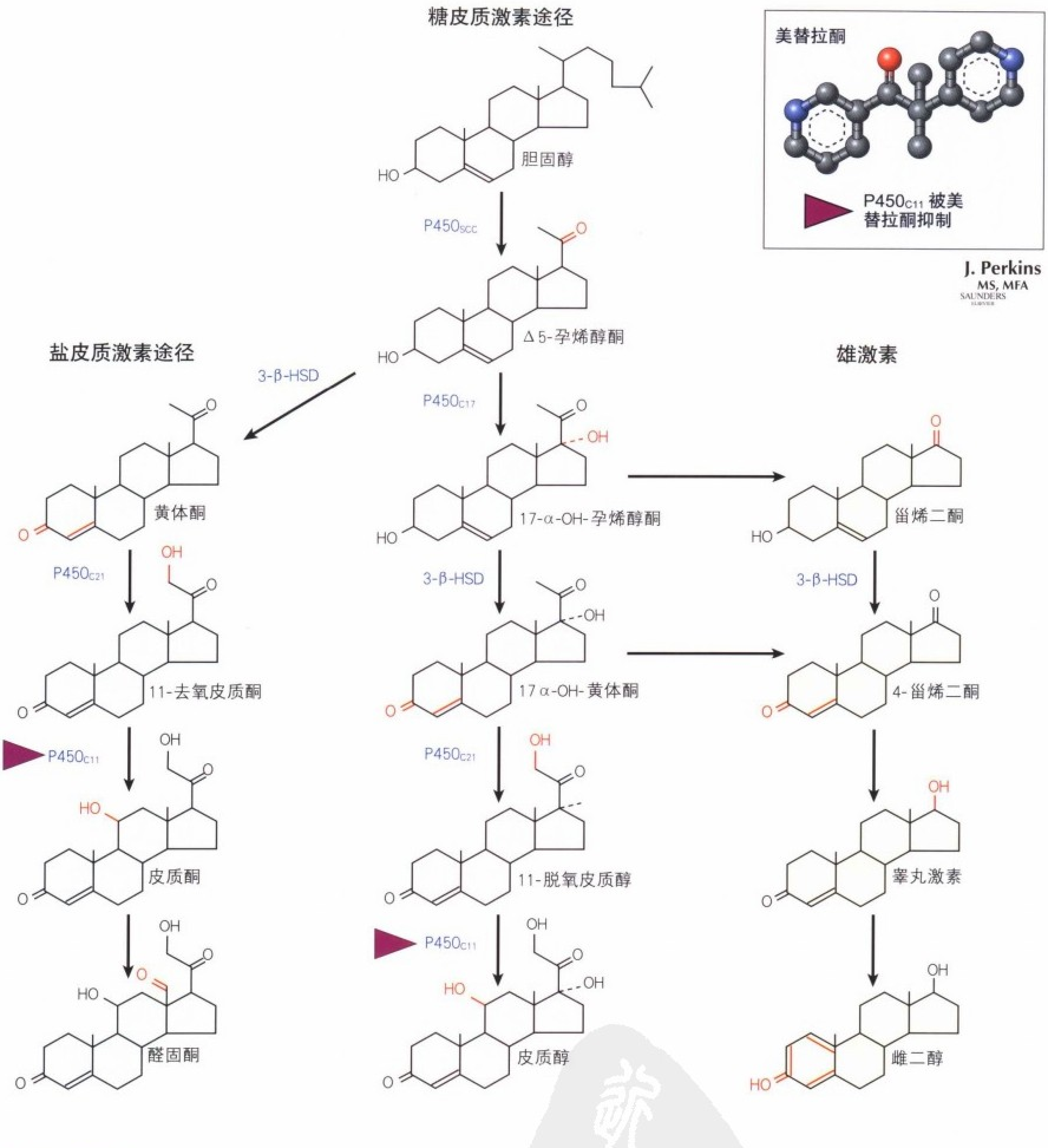


图 5-22　美替拉酮

当使用酮康唑产生剂量限制副作用时，可用美替拉酮治疗 Cushing 综合征，也可与其它药物配合使用。这个药物也可用来作肾上腺功能检测。美替拉酮能抑制 11β-羟基化反应，减少皮质醇产生，抑制糖皮质激素合成的最后一步。这个过程可能导致肾上腺雄激素和盐皮质激素 11-去氧皮质酮的累积。副作用包括水潴留、多毛症、胃肠道反应、头昏眼花。降低使用剂量能够缓解这些副作用。美替拉酮服用 4 个月以上产生疗效。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

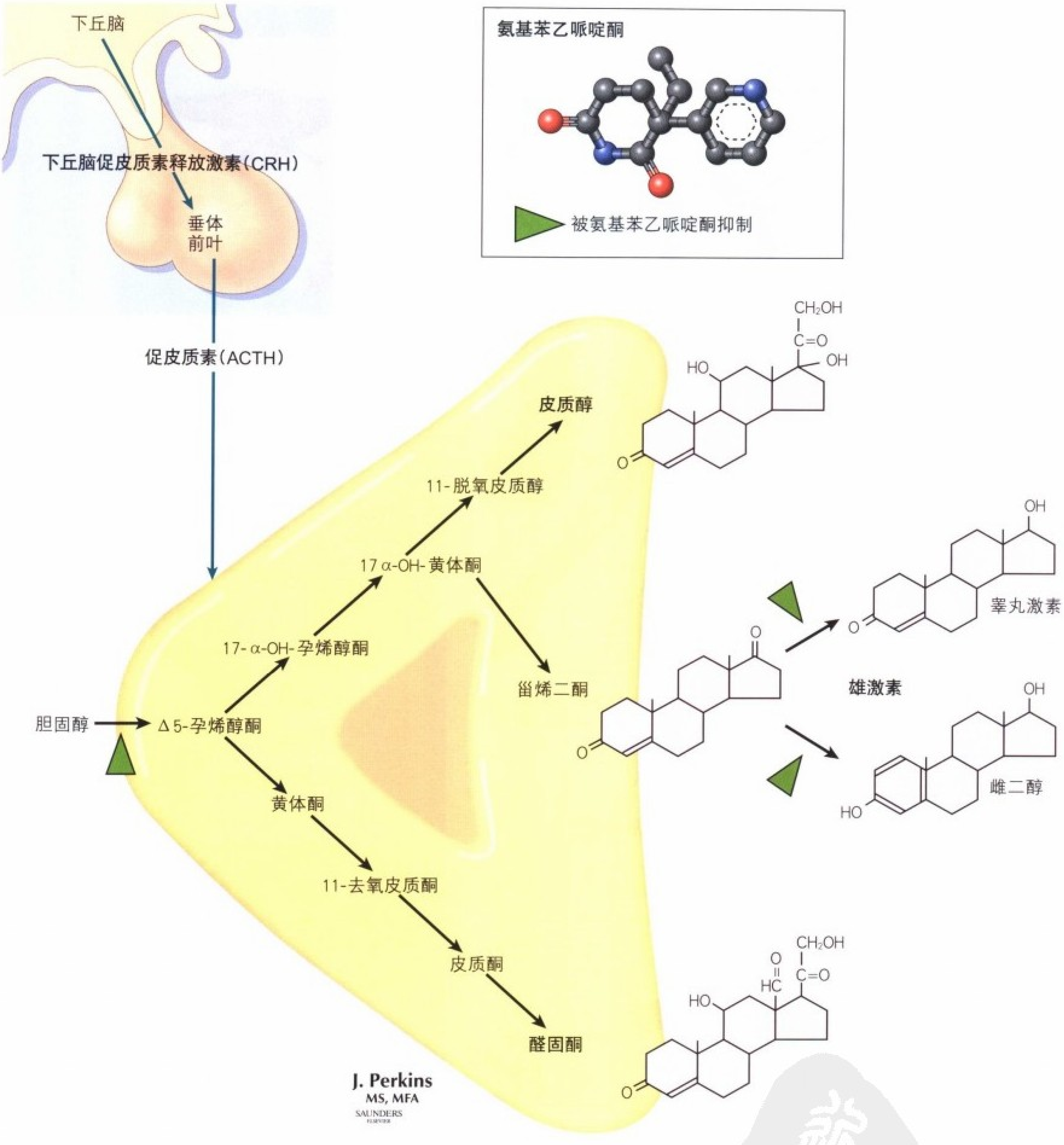


图 5-23　氨苯哌酮

氨苯哌酮主要用来治疗因肾上腺增生、异位 ACTH 生成和肾上腺皮质瘤所引起的 Cushing 综合征。在垂体放射性治疗后或与美替拉酮合用效果更好。氨苯哌酮能部分抑制肾上腺胆固醇转化为孕烯醇,阻断外周组织雄(甾)烯二酮(在肾上腺生成的前激素)向雌激素酮和雌二醇的转化。这种抑制作用可以阻断皮质醇、醛固酮、雌激素生成。持续给药可导致 ACTH 反射性升高,从而部分或完全抵消药物的作用。合并应用氢化可的松,而不是地塞米松,可以预防 ACTH 的反射性升高。副作用主要有头疼、嗜睡、头昏眼花、恶心、厌食、皮疹、恶液质、心动过速、高血压等。该药服用 4 个月以上产生疗效。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

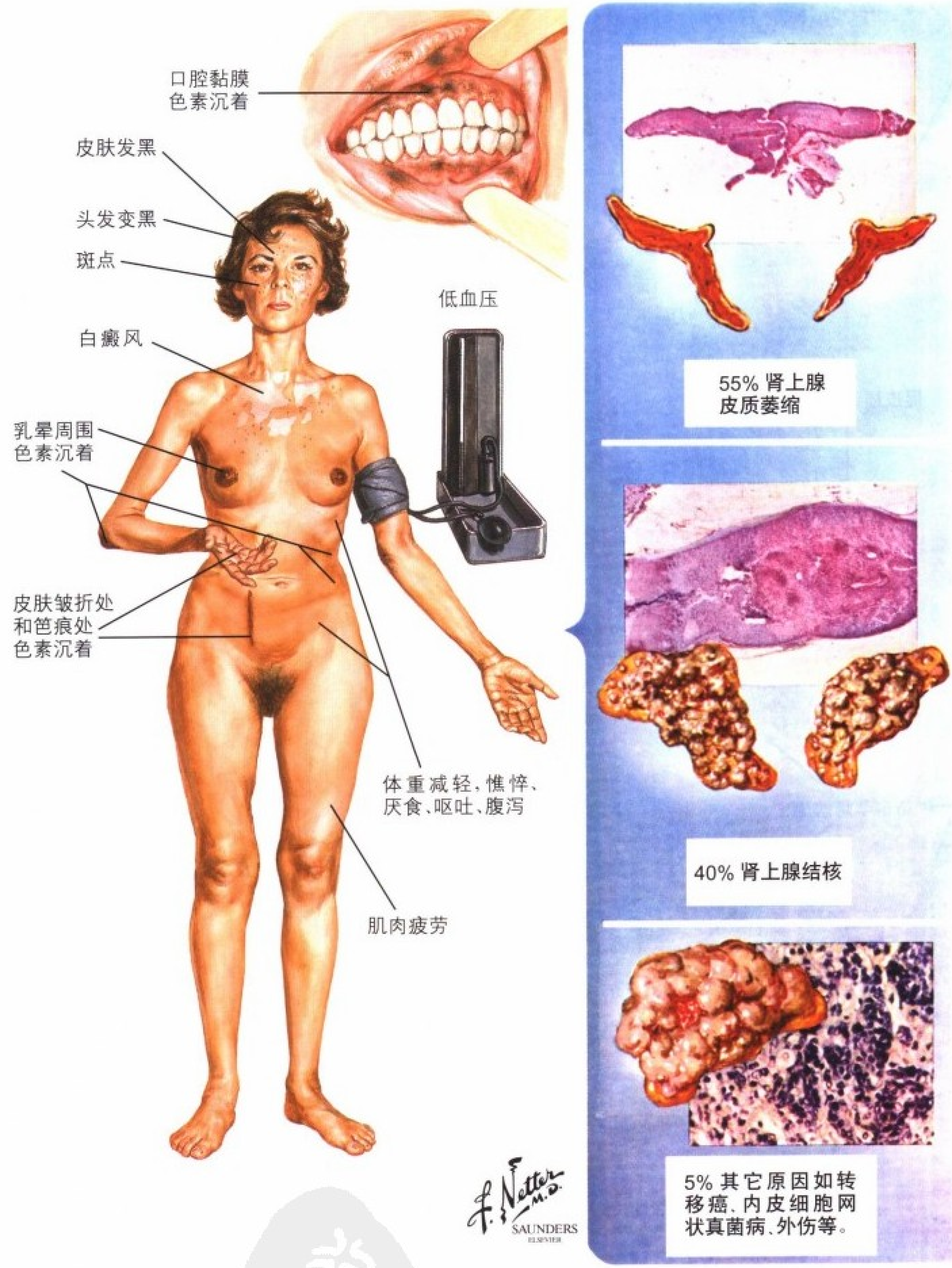


图 5-24　艾迪生(Addison)病或原发性肾上腺皮质功能减退症

艾迪生(Addison)病发病原因是肾上腺皮质萎缩，引起肾上腺皮质萎缩的因素如自身免疫反应、分支杆菌感染、恶性肿瘤肾上腺转移、某些药物。由于糖皮质激素、盐皮质激素、性激素的生成减少，病人可表现为意识模糊、急性昏厥到精神失常。生化检测异常，常表现为血清钾偏高钠偏低。由于肾上腺功能减退、紧张、类似败血症休克、严重厌食、脱水和低血压等因素可引起威胁生命的肾上腺危象，治疗方法采用静脉注射液体和高剂量的糖皮质激素。治疗慢性疾病可由一种糖皮质激素(氢化可的松)加一种盐皮质激素(氟氢可的松)，选择合适的剂量避免 Cushing 综合征或剂量不够。应关注患者使用氟氢可的松所产生的副作用(如电解质改变、高血压、水肿和高血糖等)。

（张莉 译　杜冠华 校）

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

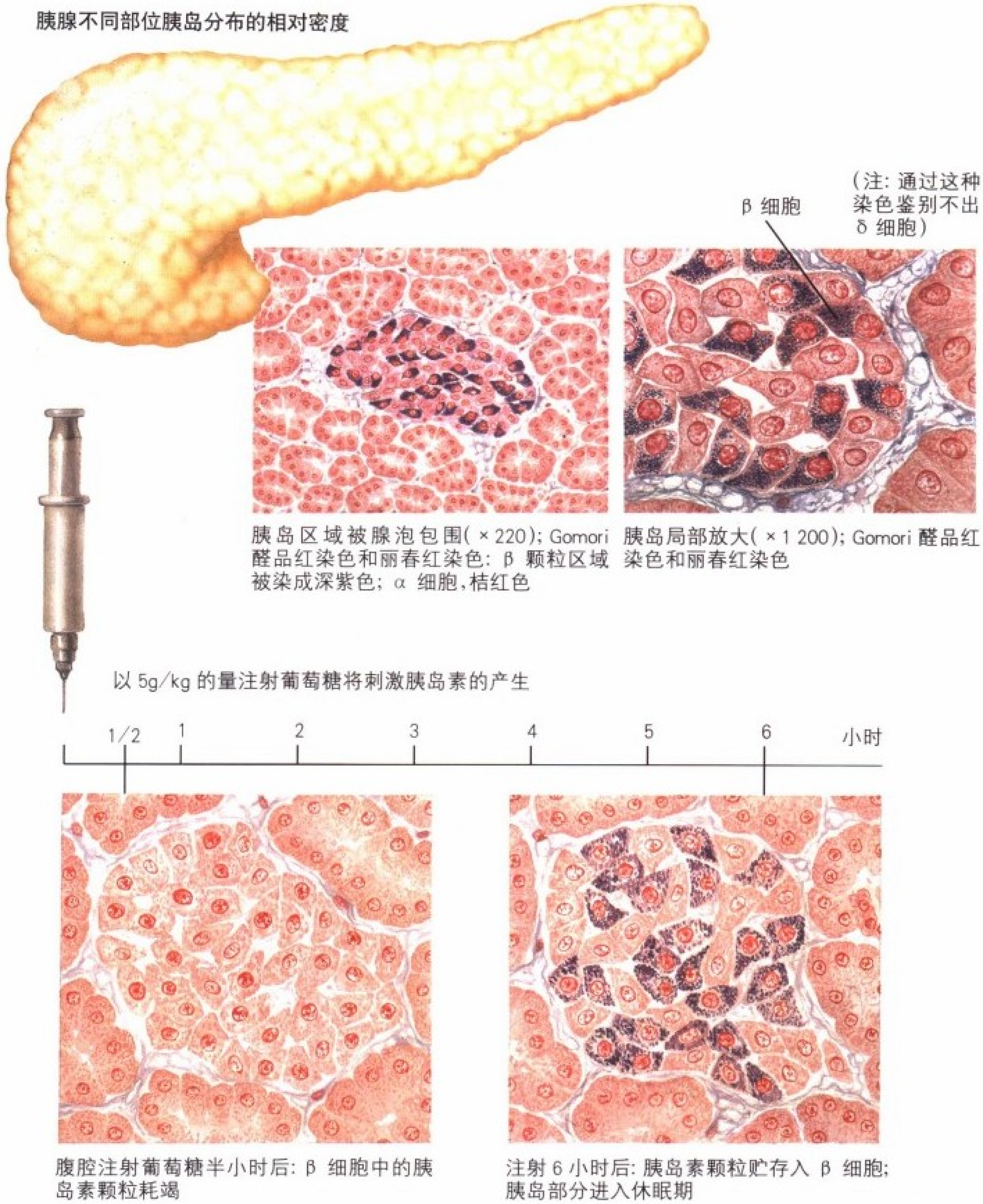


图 5-25　胰腺和胰岛素的产生

胰腺是产生和分泌激素的主要器官，激素主要维持血糖的正常水平。胰岛 β 细胞产生、储存和分泌胰岛素。胰腺首先产生前胰岛素原，然后分裂成前胰岛素。前胰岛素分裂形成胰岛素和 C-肽。胰腺产生的高血糖素会升高血糖浓度，生长抑素会抑制胰岛素和高血糖素的分泌。碳水化合物的摄取会促进胰岛素释放的增加，同时降低血浆中高血糖素的水平。在摄取蛋白质和血糖水平降低时会刺激高血糖素的释放，同时刺激胰岛素分泌，其会抑制高血糖素的释放从而形成负反馈调节。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

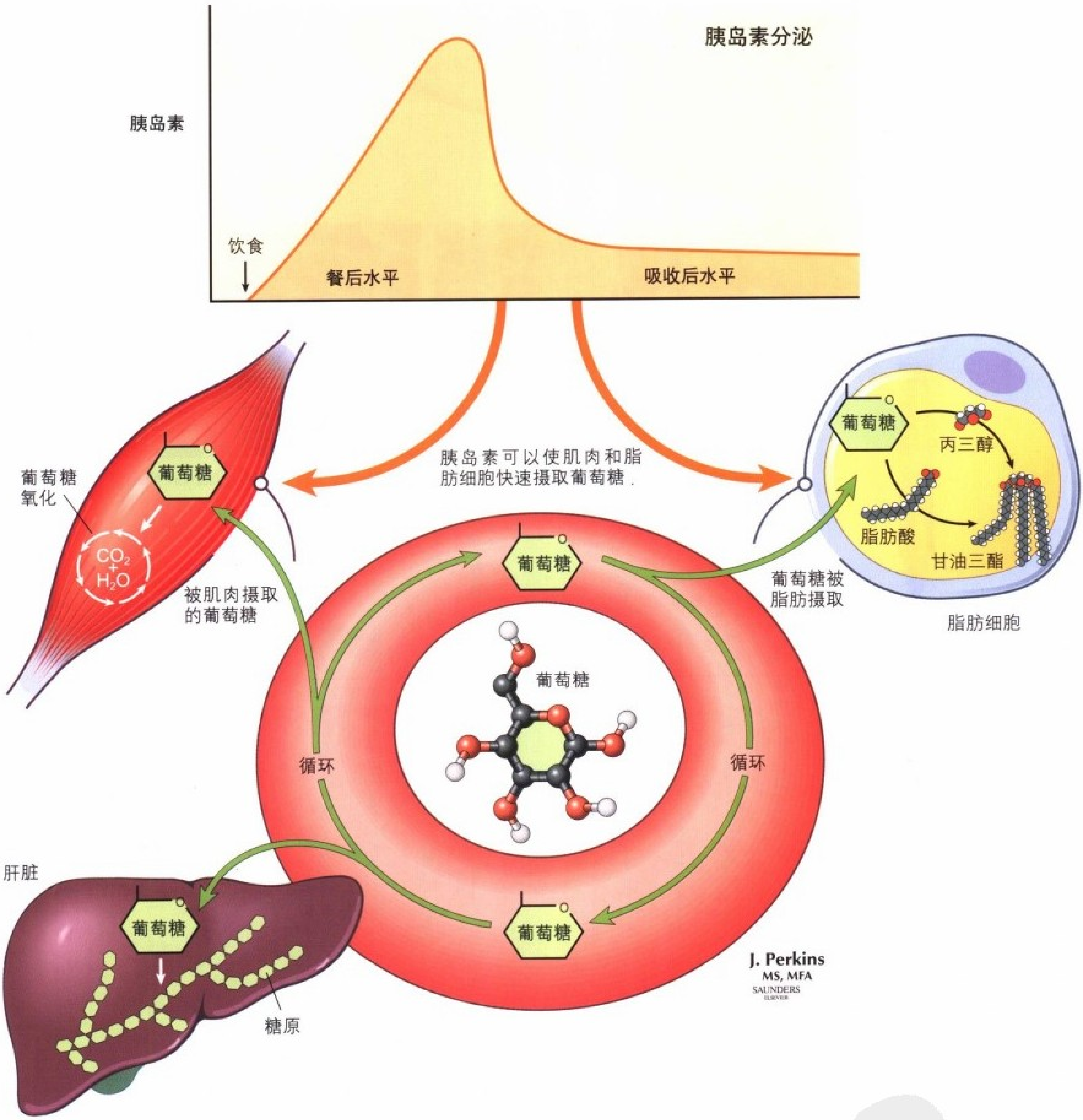


图 5-26　胰岛素分泌

胰岛素分泌在一天中高度规律性地改变着。在餐后，随着血浆中葡萄糖暂时性的提高胰岛素产生爆发式分泌。食物吸收后，胰腺减少胰岛素的分泌，以维持血液循环中的胰岛素基础水平。胰岛素是人体吸收葡萄糖的关键环节，能够促进葡萄糖、脂肪酸和氨基酸的吸收，同时帮助这些物质转换储存到大多数组织中。一些重要的代谢组织（包括肝脏）对胰岛素非常敏感，其中肝脏是糖原（主要的糖储备，很容易转换成葡萄糖）合成、贮存和降解的地方；在骨骼肌中葡萄糖氧化产生能量；在脂肪组织中葡萄糖转化成脂肪酸、磷酸甘油酯和甘油三酯。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

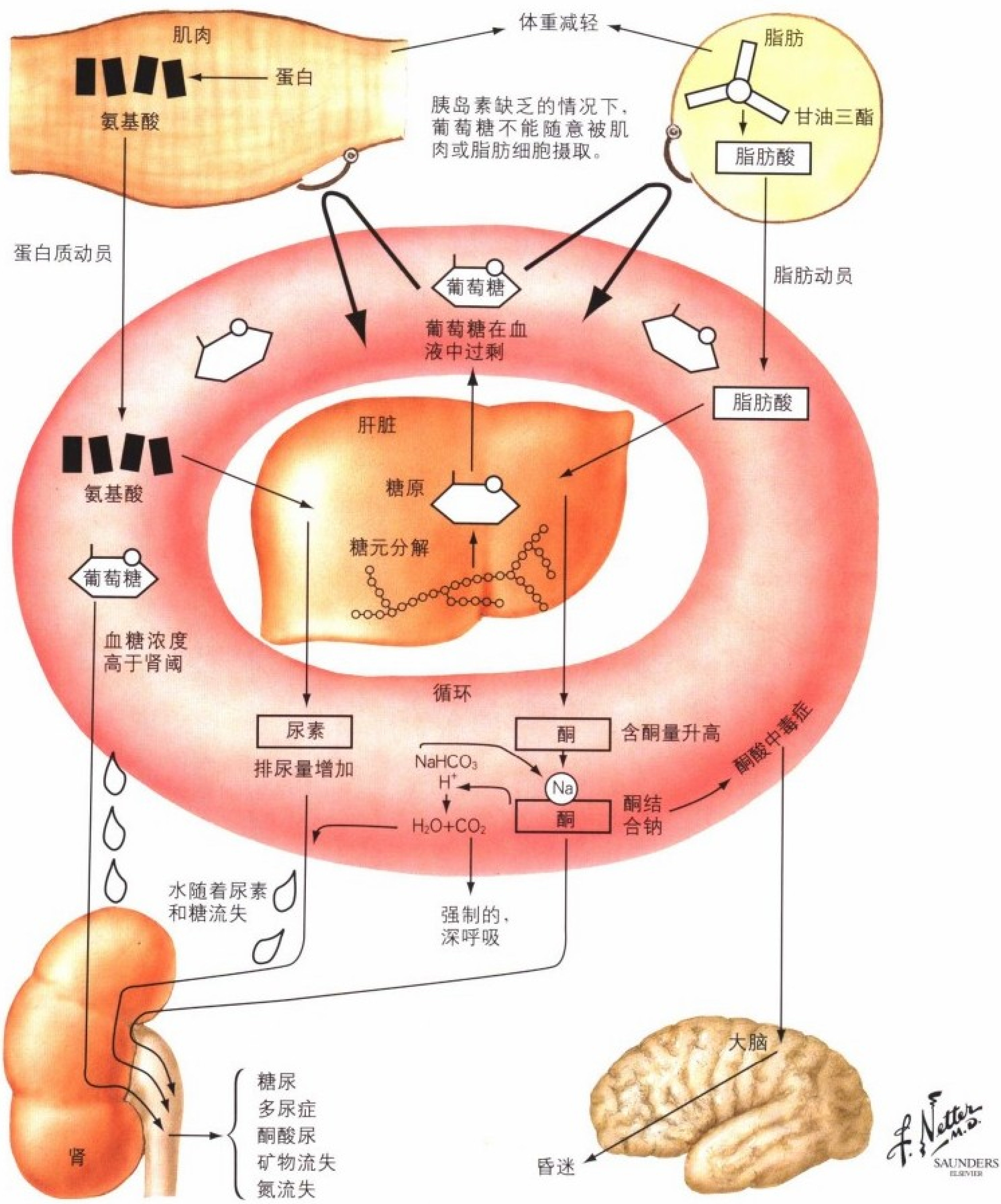
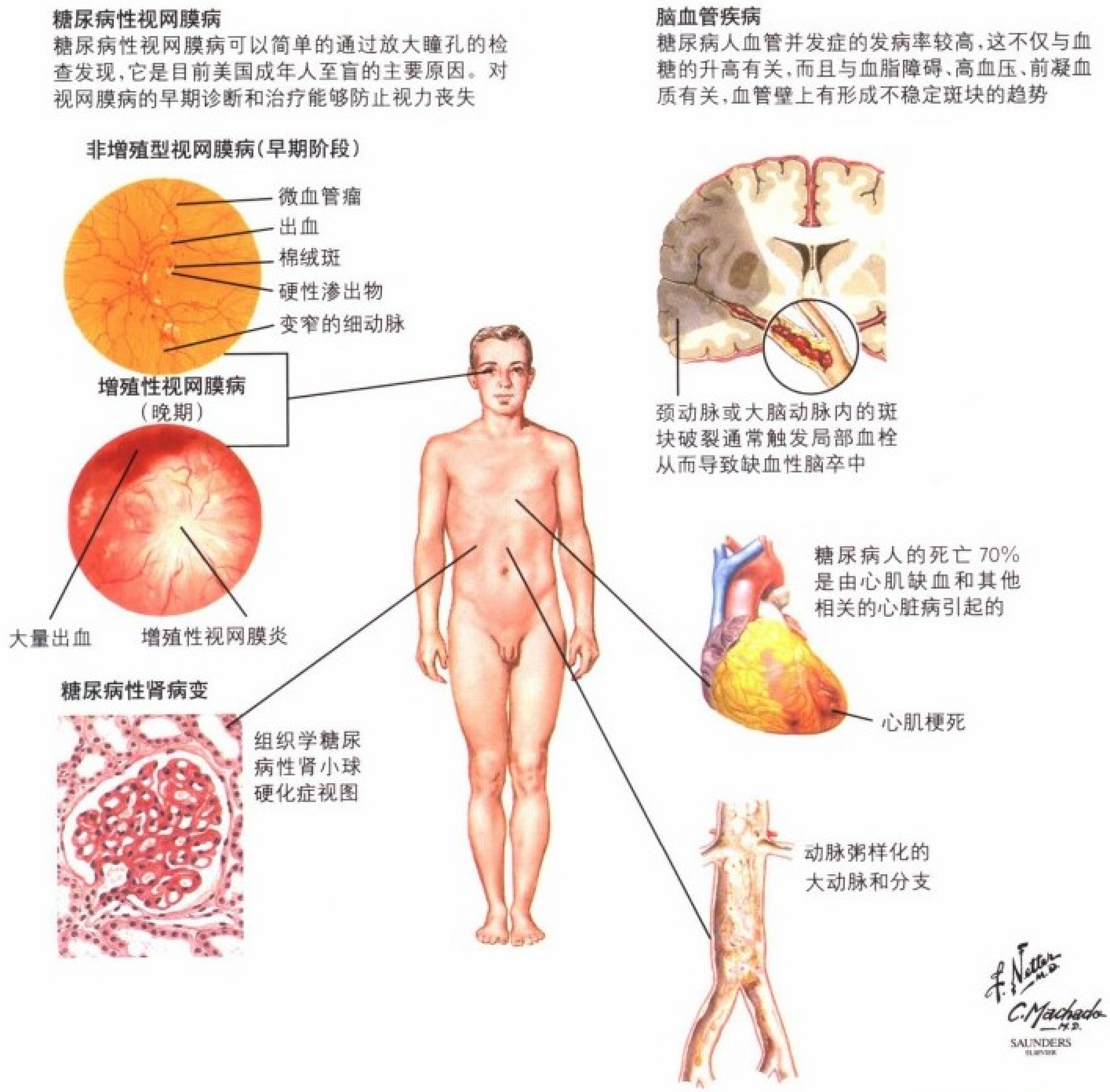


图 5-27 胰岛素缺乏

因胰岛素缺乏，葡萄糖不能透过细胞膜转运，导致代谢的连锁变化。细胞内葡萄糖缺乏使机体通过分解肝糖原生成葡萄糖(将肝脏中的糖原转化成葡萄糖)。为了产生能量，骨骼肌将结构蛋白分解为氨基酸，这些氨基酸在肝脏被转化成葡萄糖。然而，过剩的葡萄糖仍旧不能够被细胞利用，从而形成高血糖症。胰岛素缺乏增加脂肪的分解：游离脂肪酸降解为酮酸以增加能量。肾代谢酮酸，产生酮尿和酮血。酮酸还会降低血液的 pH，导致酮症酸中毒、昏迷甚至死亡。以高血糖症为特征，糖尿病是由相对或绝对的胰岛素缺乏引起。糖尿病过去曾经被认为是一种疾病，现在糖尿病被认为是由不同类型糖尿病病理过程引起的慢性代谢紊乱的症候群。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

微血管及大血管并发症



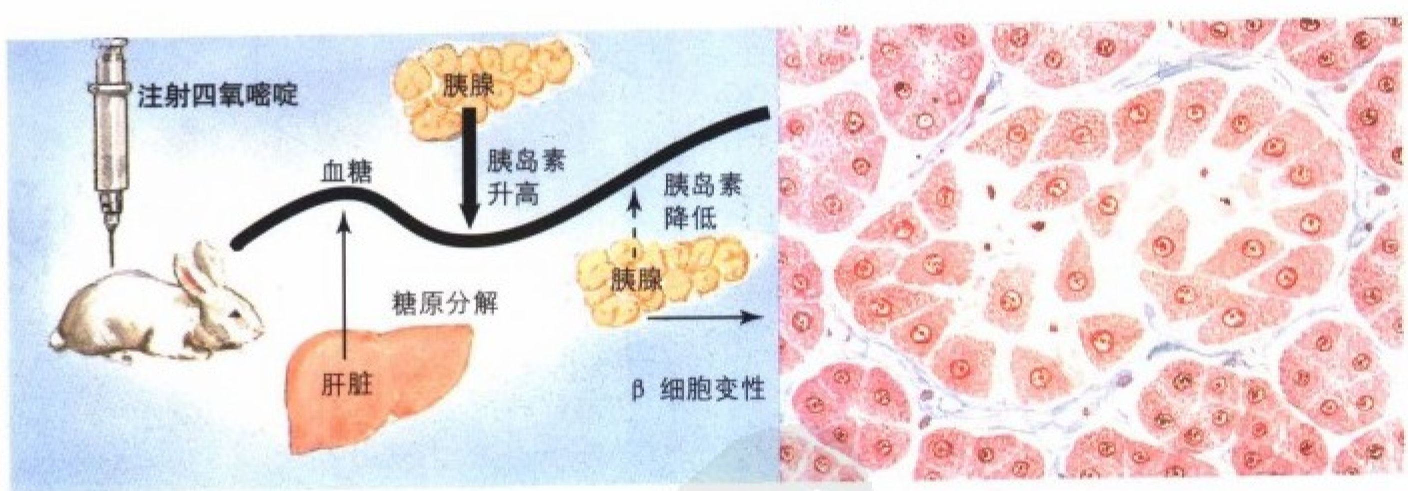


图 5-28 1 型糖尿病

由于遗传因素或病毒、化学毒素等环境因素的破坏作用，1 型糖尿病患者产生胰岛素的胰腺 β 细胞功能受到损伤。一种理论认为糖尿病的病因包括自身免疫介导的机制，易感病人对于产生抗体的环境刺激非正常应答导致 β 细胞损伤。在疾病早期，胰岛素分泌受到损害并最终停滞。1 型糖尿病在儿童或青春期突发，并伴随多饮、多尿、多食。酮酸中毒多发于 1 型糖尿病，患者需要终生依赖外源胰岛素来控制血糖浓度，并预防短期或长期的微血管及大血管并发症，例如肾病、神经病变、视网膜病和心血管疾病。口服降糖药对于 1 型糖尿病患者是无效的，因为需用外源胰岛素替代 β 细胞的功能。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

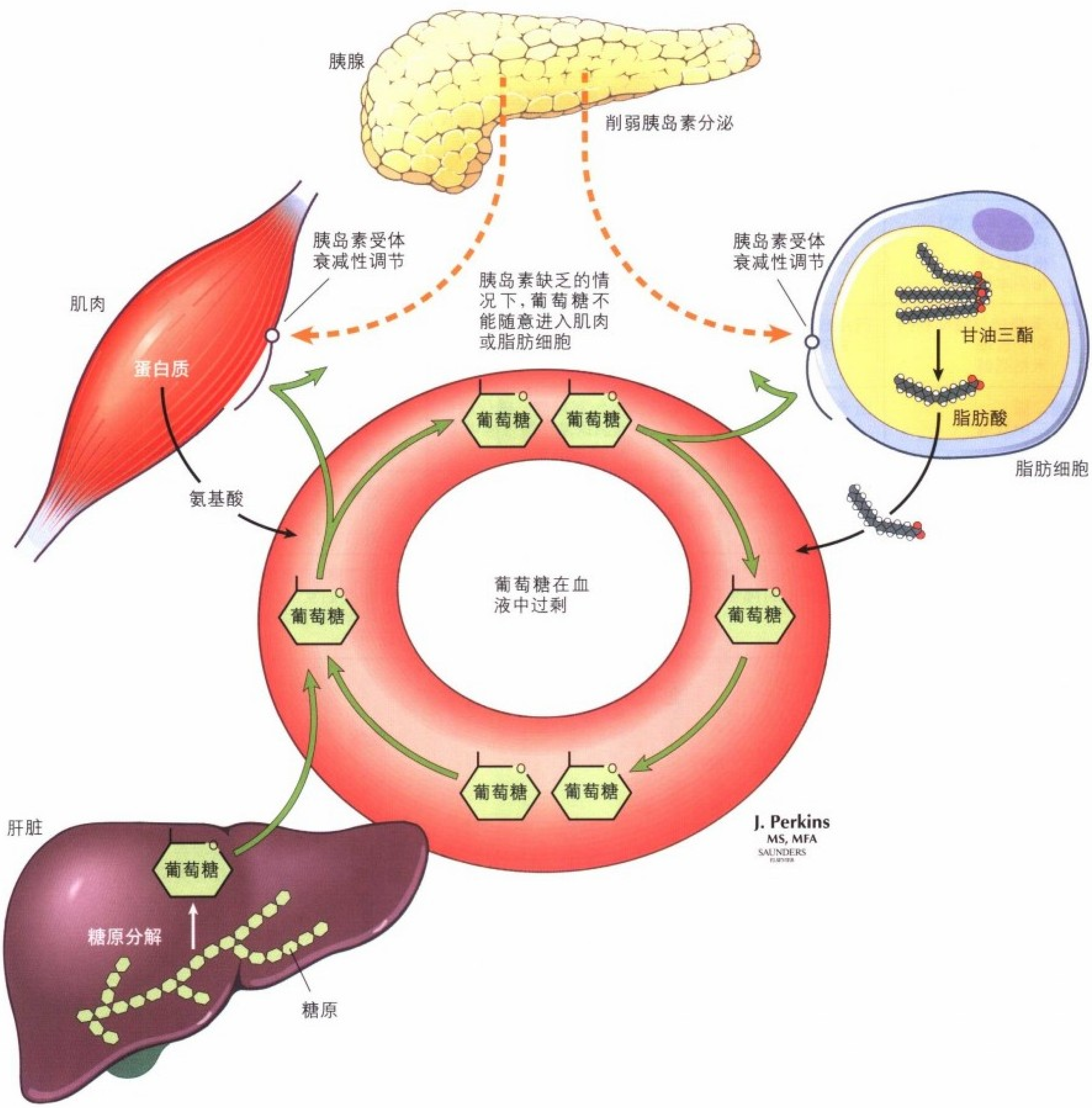


图 5-29　2 型糖尿病

2 型糖尿病主要是胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗。在糖尿病得以诊断前，患者通常肥胖，患有过度饮食引起的高胰岛素血症。胰腺功能障碍导致不能满足对胰岛素的高需求。这种分泌缺陷并发于胰岛素抵抗：通过抑制肝葡萄糖输出，介导骨骼肌、脂肪组织对葡萄糖的摄取，胰岛素不能降低血糖的水平（已失去正常处理血液中营养物质的能力）。抵抗通过几种可能的途径发展，例如，慢性高胰岛素血症引起胰岛素受体衰减性调节，导致胰岛素结合缺陷和受体后缺陷。与 1 型糖尿病不同，2 型糖尿病有一个发展过程，没有明显的症状，通常多发于 35 岁以上体重超重的患者。口服降血糖药能够降低血糖水平，改善胰岛素抵抗，减少慢性并发症。许多患者需要胰岛素治疗。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

口服抗高血糖药物

药物	相互作用	禁忌症
磺脲类(第一代) 醋磺环己脲 氯磺丙脲 甲磺氮卓脲 甲苯磺丁脲	改变肝代谢或尿排泄作用的药物有很多相互作用(如氯霉素、西米替丁、华法林、水杨酸盐、某种氨苯磺胺抗生素)特别是氯磺丙脲和甲苯磺丁脲	1 型糖尿病、妊娠和哺乳,严重的肝病和肾功能不全,严重的并发症,外科手术
磺脲类(第二代) 格列美脲 格列吡嗪 格列本脲	与第一代药物相比相互作用较小	
α-葡萄糖苷酶抑制剂 阿卡玻糖 米格列醇	药用碳和消化酶可能会减少药物的吸收;可能减少地高辛、心得安、雷尼替丁的水平	吸收不良,肠炎,肠梗阻
缩二胍 二甲双胍	西米替丁和乙醇可增加本品的生物利用度;碘化质可引起急性肾功能衰竭;二甲双胍诱发乳酸性酸中毒	肾衰竭(肌酸酐清除率 >1.4mg/dL,女性,>1.5mg/dL,男性),肝病、充血性心衰病人禁用,乳酸酸中毒和酒精中毒史,外科手术,48 小时安泰乐对照研究
氯茴苯酸类 瑞格列奈 那格列奈	诱导细胞色素 P-450 酶系统的药物可能会降低瑞格列奈的药效(抗癫痫药、利福平)	1 型糖尿病
噻唑烷二酮类 匹格列酮 罗西格列酮	细胞色素酶的代谢抑制匹格列酮的代谢,例如酮康唑、匹格列酮可降低口服避孕药的血浆浓度	1 型糖尿病,严重的充血性心力衰竭,尚未绝经而不排卵的妇女(噻唑烷二酮类可能引起重新排卵导致怀孕,应加强避孕措施),通过细胞色素酶代谢的药物

匹配药理学和病理生理学

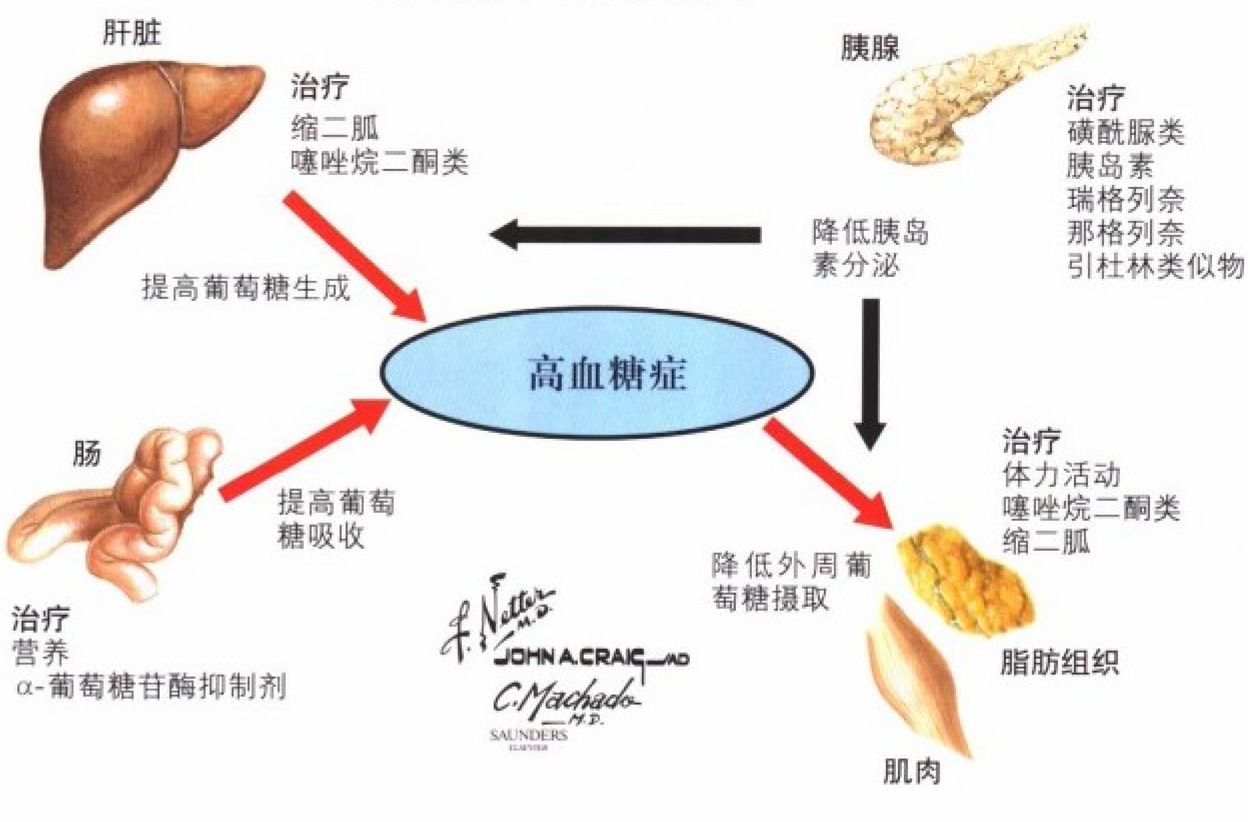


图 5-30　胰岛素治疗

胰岛素是 1 型糖尿病唯一的治疗手段。胰岛素也用于 2 型糖尿病患者(联合治疗或单独治疗),同时要控制饮食和使用口服药物。外源胰岛素刺激碳水化合物代谢并帮助转运葡萄糖至心肌、骨骼肌和脂肪组织。胰岛素也能够帮助将葡萄糖转变成糖原,刺激脂肪生成和蛋白质合成,减少血清中钾和镁的浓度。胰岛素是一种蛋白,如果口服会在消化系统降解,因此,通过皮下注射给药,或在紧急情况下静脉注射给药。同一患者对同一种胰岛素在每次注射后的吸收有差异,胰岛素的吸收还受到注射部位、温度、身体状态和剂量的影响。胰岛素制剂在剂量、起效时间、持续时间、原料来源等方面有所不同,来源包括生物合成和半生物合成人胰岛素(治疗量),人胰岛素(抗原最少且大部分水溶)以及牛和猪的胰岛素(已被人源的所代替)。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

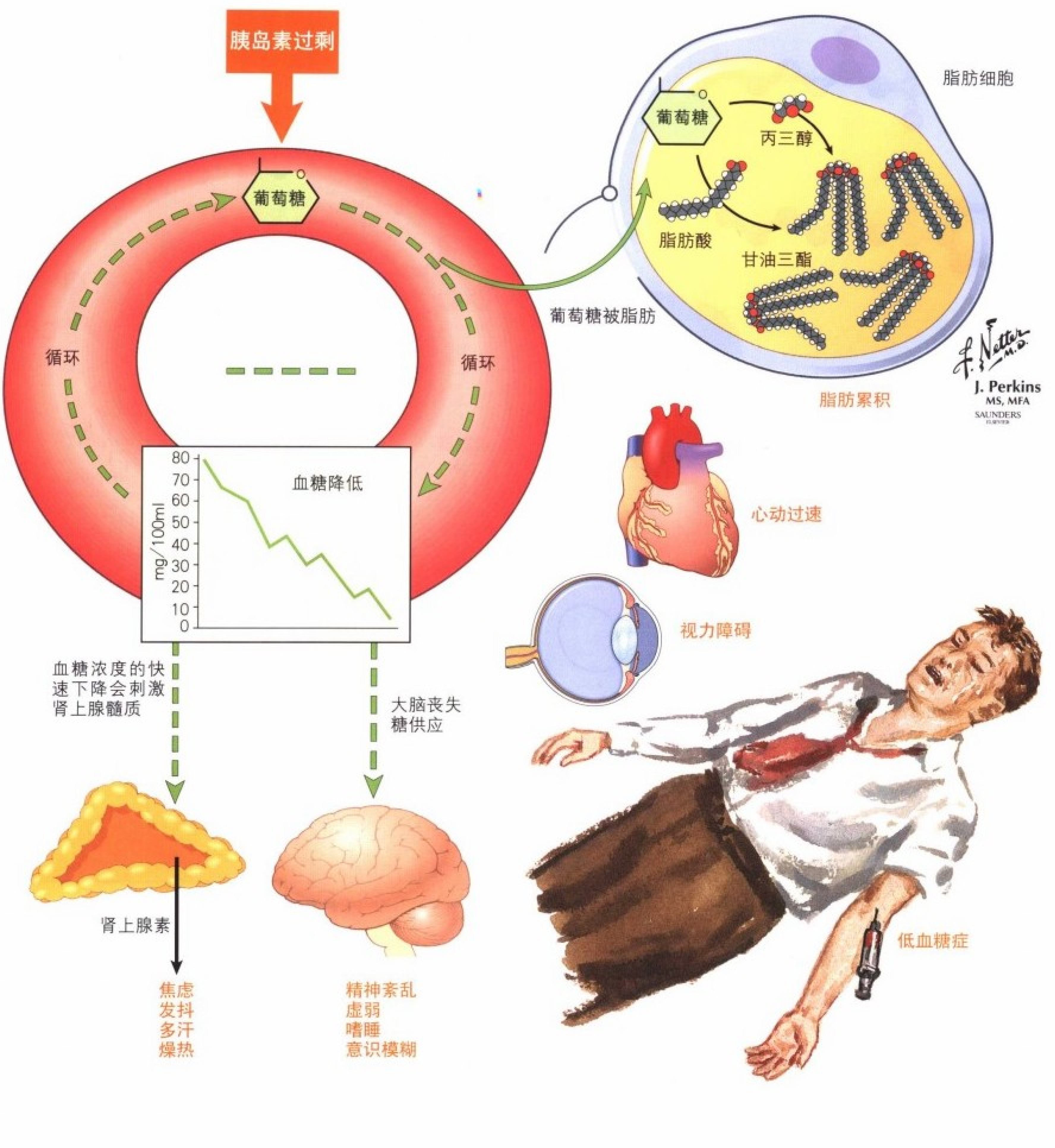


图 5-31　胰岛素不良反应：低血糖症和脂肪组织的改变

胰岛素的主要不良反应是诱导低血糖症，产生的原因包括食物摄取不充分、注射时间不确定、缺乏锻炼、使用降糖药物。症状是自主神经系统（如：多汗、发抖、燥热）或者神经低血糖症（如精神紊乱、虚弱、嗜睡）。也会出现饥饿、心动过速、视力模糊、意识模糊等症状。并发神经疾病的老年患者和长期患糖尿病（>10 年）和服用 β 阻断剂的患者有血管硬化的症状。食用糖果、点心或纯葡萄糖会对低血糖症有所帮助。失去意识的患者必须注射胰高血糖素或者静脉注射葡萄糖和右旋糖。注射胰岛素可能会引起脂肪累积，通常注射部位固定的患者比改变注射部位的患者发病者多。改变注射部位会解决这个问题。皮下脂肪萎缩是胰岛素的一个免疫反应，改用人胰岛素（高纯胰岛素）可减少其发生。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

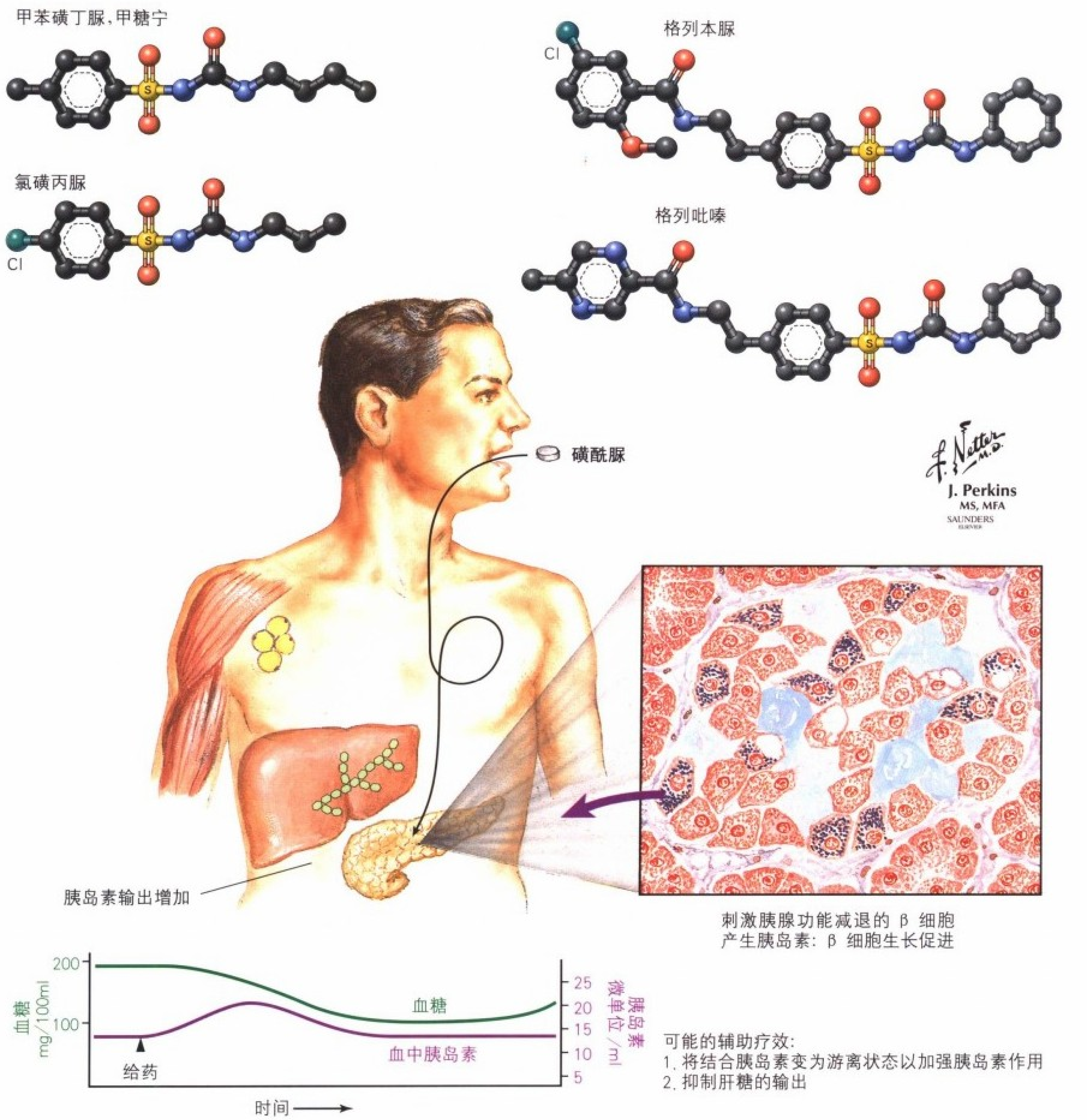


图 5-32　磺酰脲

磺酰脲曾经是治疗 2 型糖尿病的主要药物，单独应用或与胰岛素和其他口服药物合用，主要作用是刺激胰腺 β 细胞分泌胰岛素，加强 β 细胞对葡萄糖的敏感性，减少糖原分解，它们只有在 β 细胞功能降低时起作用。较早开发的药物（如氯磺丙脲、甲苯磺丁）已被新的药物所取代（如格列美脲、格列吡嗪、格列本脲），新的药物药效强，药物相互作用相对更少，并具有良好的药代动力学特点。如果长期服用磺酰脲控制血糖失败，可以用其他药物取代，而不是增加磺酰脲的剂量。磺酰脲适合于 40 岁以后新诊断出的糖尿病患者，或者患病低于 5 年、体重接近正常以及空腹血糖低于 180mg/ml 的人。主要的副反应是低血糖症和体重增加。其他还有胃肠道刺激、过敏反应、肝毒性、甲状腺功能减退，可出现双硫仑样反应（氯磺丙脲）。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

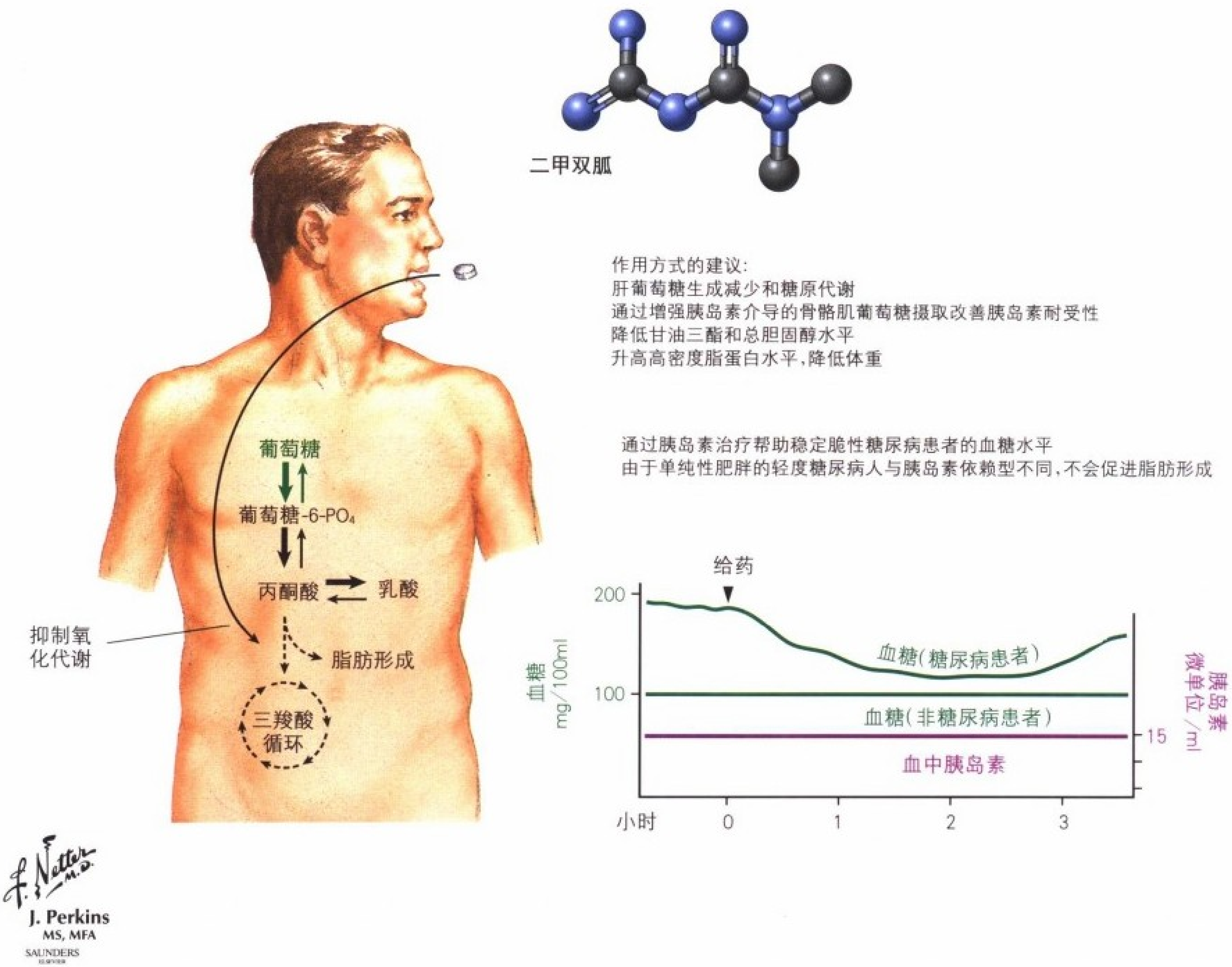


图 5-33　缩二胍

二甲双胍是美国市场唯一出售的双胍类药,对于磺酰脲类单一疗法(初期有效,但长期使用不能控制葡萄糖水平)引起的继发性衰竭2型糖尿病患者,可以使用二甲双胍进行初期的单一治疗或与胰岛素及其它口服药联合治疗。二甲双胍能够降低肝脏葡萄糖的输出和肝糖原的异生,加强胰岛素介导的葡萄糖摄取来改善胰岛素抵抗,最终降低血糖浓度。二甲双胍能够降低甘油三酯和总胆固醇水平,增加高密度脂蛋白水平,导致体重降低,是超重的高血脂症患者的理想药物。二甲双胍与胰岛素或其它降糖药同时使用时会发生贫血。主要副作用与胃肠刺激有关,特别需要考虑的是乳酸中毒,这是由于抑制乳酸转化成葡萄糖导致乳酸沉积造成的结果,乳酸酸中毒主要影响病人的肾脏、肝脏或血管系统疾病。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

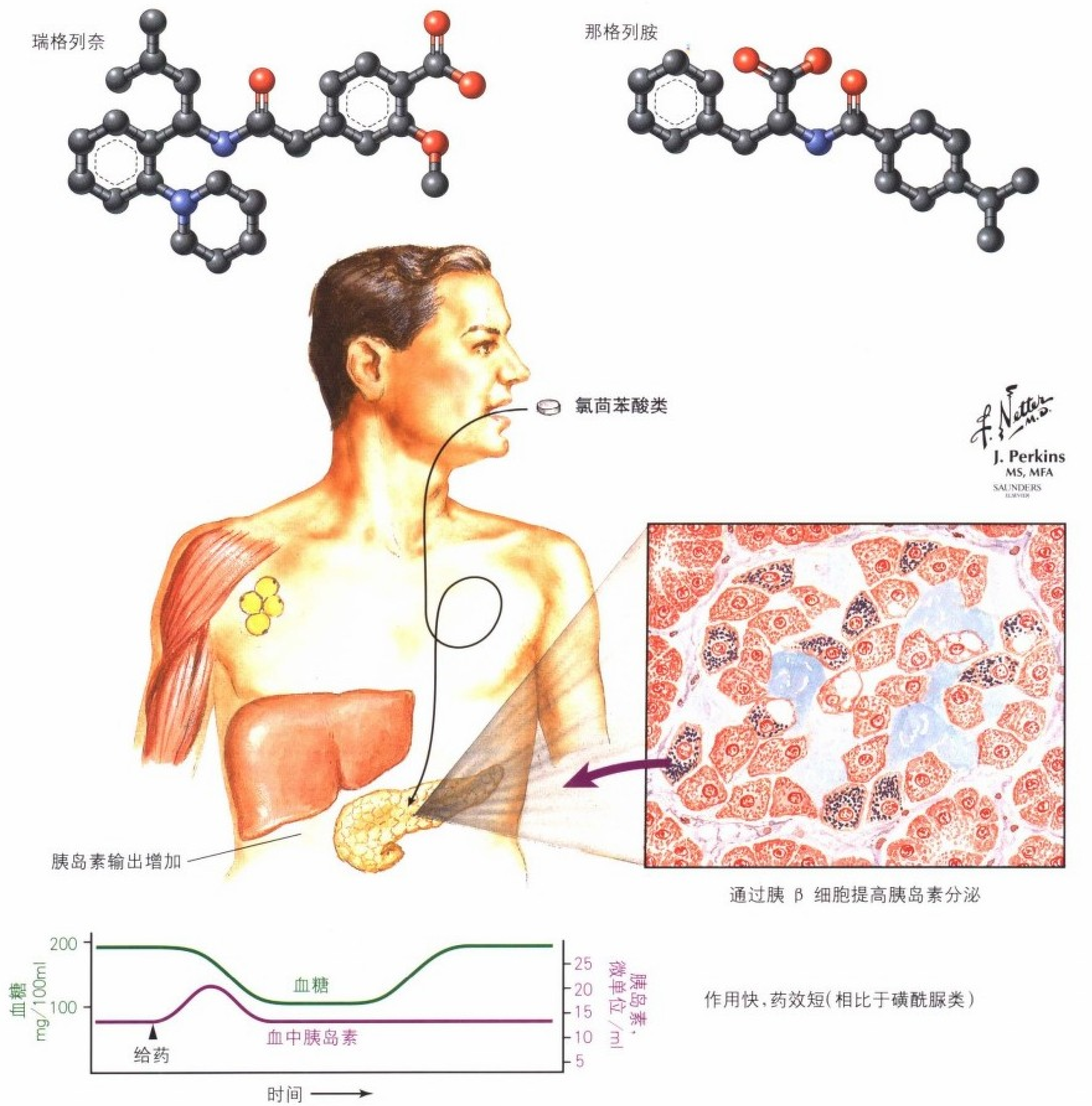


图 5-34　氯茴苯酸类

氯茴苯酸类（瑞格列奈和那格列胺）可作为单一疗法使用，也可与二甲双胍或者噻唑烷二酮类联合用于 2 型糖尿病患者的治疗。与磺酰脲类相似，氯茴苯酸类可以增加胰 β 细胞分泌胰岛素。与磺酰脲类不同的是，氯茴苯酸类作用快、药效短，需要在每餐进食 30 分钟内给予足够的剂量。这些药物对于那些不易控制餐后高血糖的患者非常有效。氯茴苯酸类降低血红蛋白浓度和空腹血糖水平的效果可以与磺酰脲和二甲双胍相比（血红蛋白浓度降低 1.5%~2.0%，空腹血糖降低 50~70mg/dl）。不良反应包括轻度低血糖症（不随餐服用药物时尤为严重）和体重增加。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

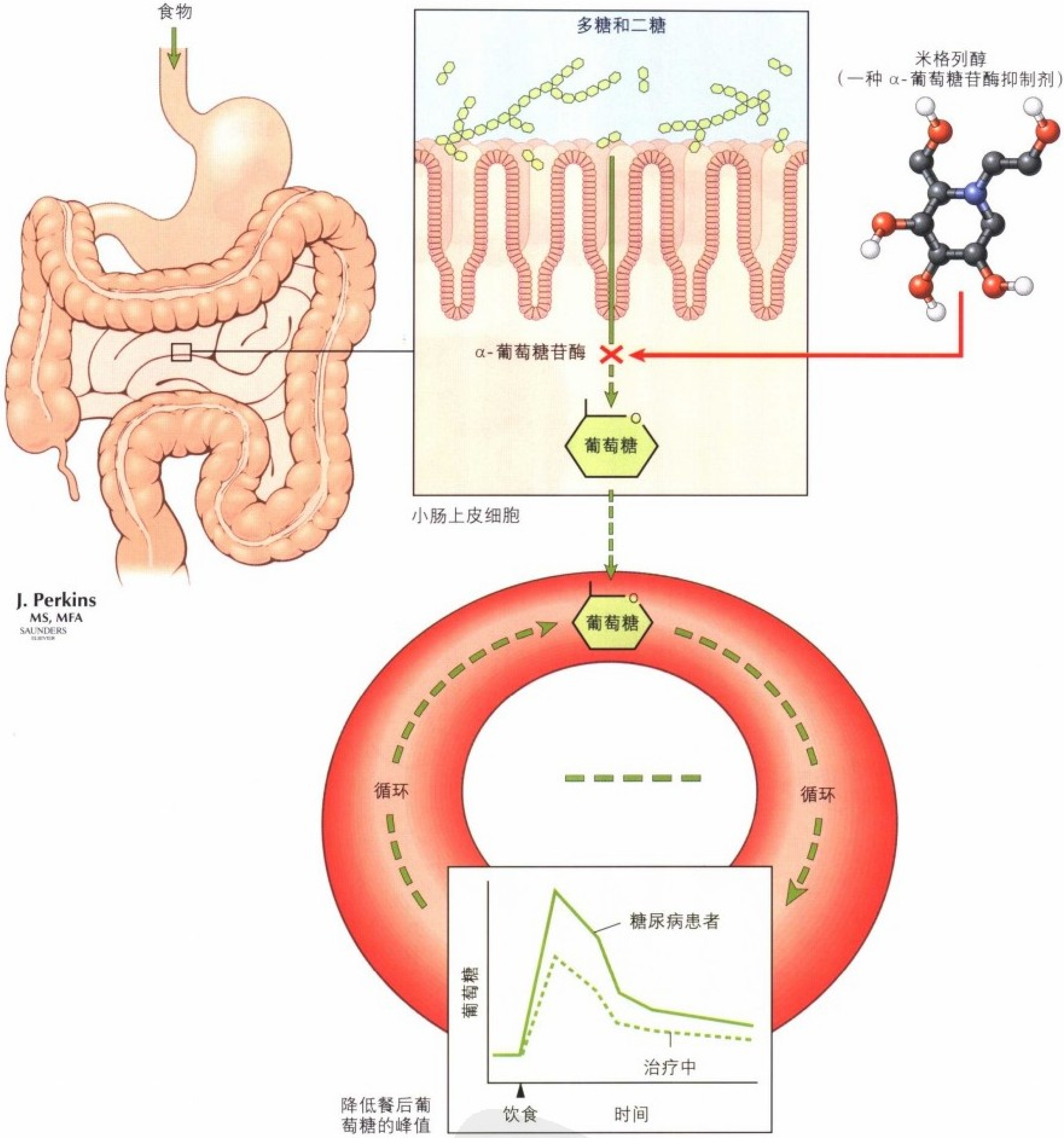


图 5-35 α 葡萄糖苷酶抑制剂

α 葡萄糖苷酶抑制剂(阿卡波糖和米格列醇)能够单独使用或与胰岛素及其它口服药物联合用于 2 型糖尿病人的治疗。这些药物可抑制小肠上皮细胞刷状缘的 α - 糖苷酶，延缓其将淀粉、寡糖、双糖分解为易吸收的单糖。从而减慢碳水化合物的消化和葡萄糖的吸收，使餐后血糖高峰降至(25-50mg/dl)。这类药对于那些餐后高血糖和食用了大量碳水化合物的患者最为有效。药物可以轻微降低餐后高血糖至(20-30mg/dl)，使血红蛋白浓度降低 0.5%~1.0%。副作用主要是胃肠刺激(胃肠涨气、腹泻、腹痛)，主要是食物在小肠内吸收不完全，发酵所致，静脉注射会减少此类副作用。与胰岛素和其它口服药物合用会引起贫血。用药后可出现转胺酶升高(阿卡波糖)，因此要检查肝功能。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

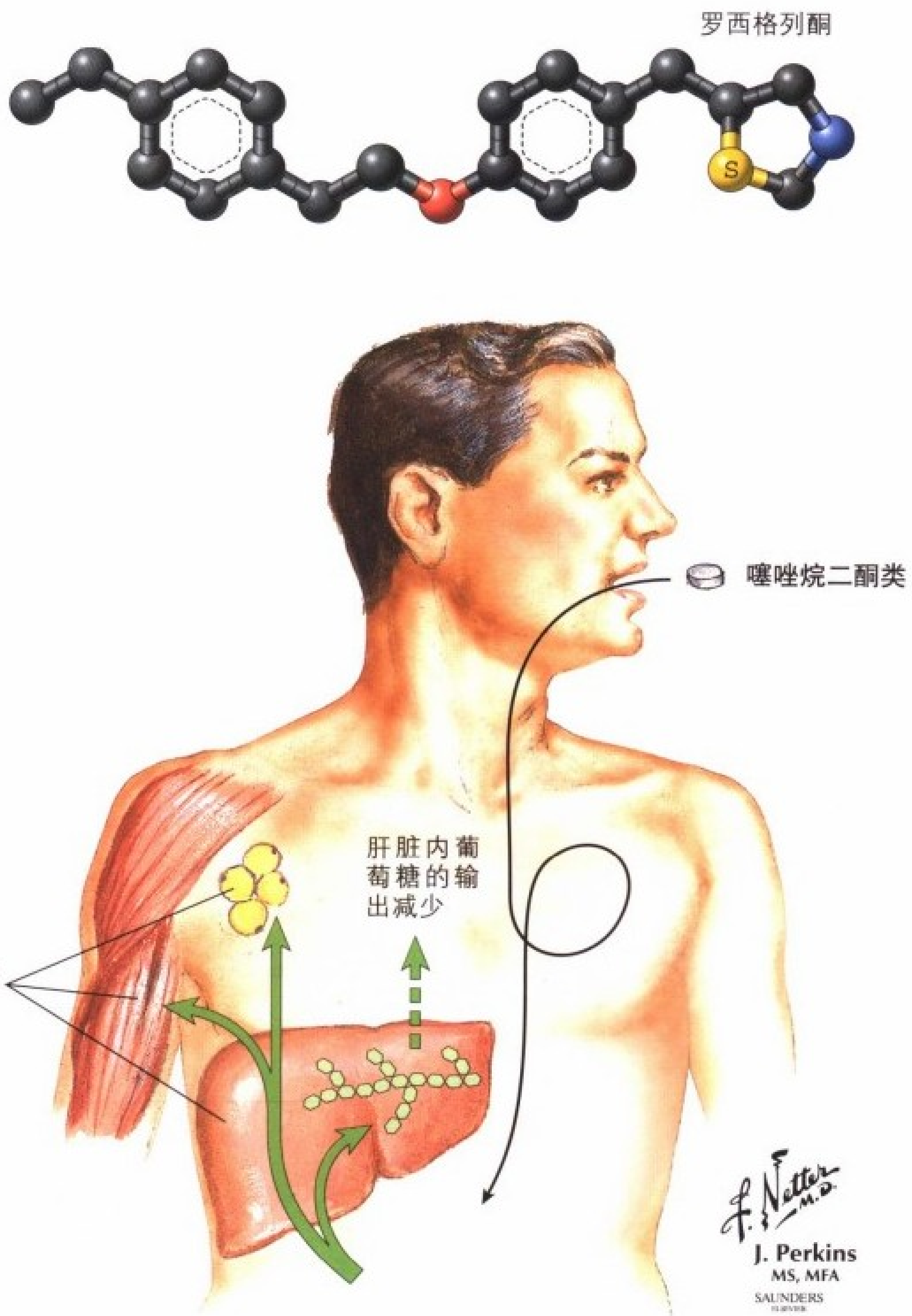


图 5-36　噻唑烷二酮类

噻唑烷二酮类(TZDs)(包括罗西格列酮和匹格列酮)是一类新型的抗高血糖药物,能够单独使用或与胰岛素及其他口服药联合使用治疗2型糖尿病。TZDs通过减少胰岛素抵抗(通过加强胰岛素介导的葡萄糖摄取)来治疗高血糖和高胰岛素血症,在外周部位及肝脏,使胰岛素依赖的葡萄糖转化增加,降低肝糖输出。通过选择性的作用于脂肪组织、骨骼肌、肝脏的核受体-过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ),最终增加胰岛素的作用。受体的激活调节胰岛素相关的基因转录,控制了葡萄糖和脂类化合物的代谢。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

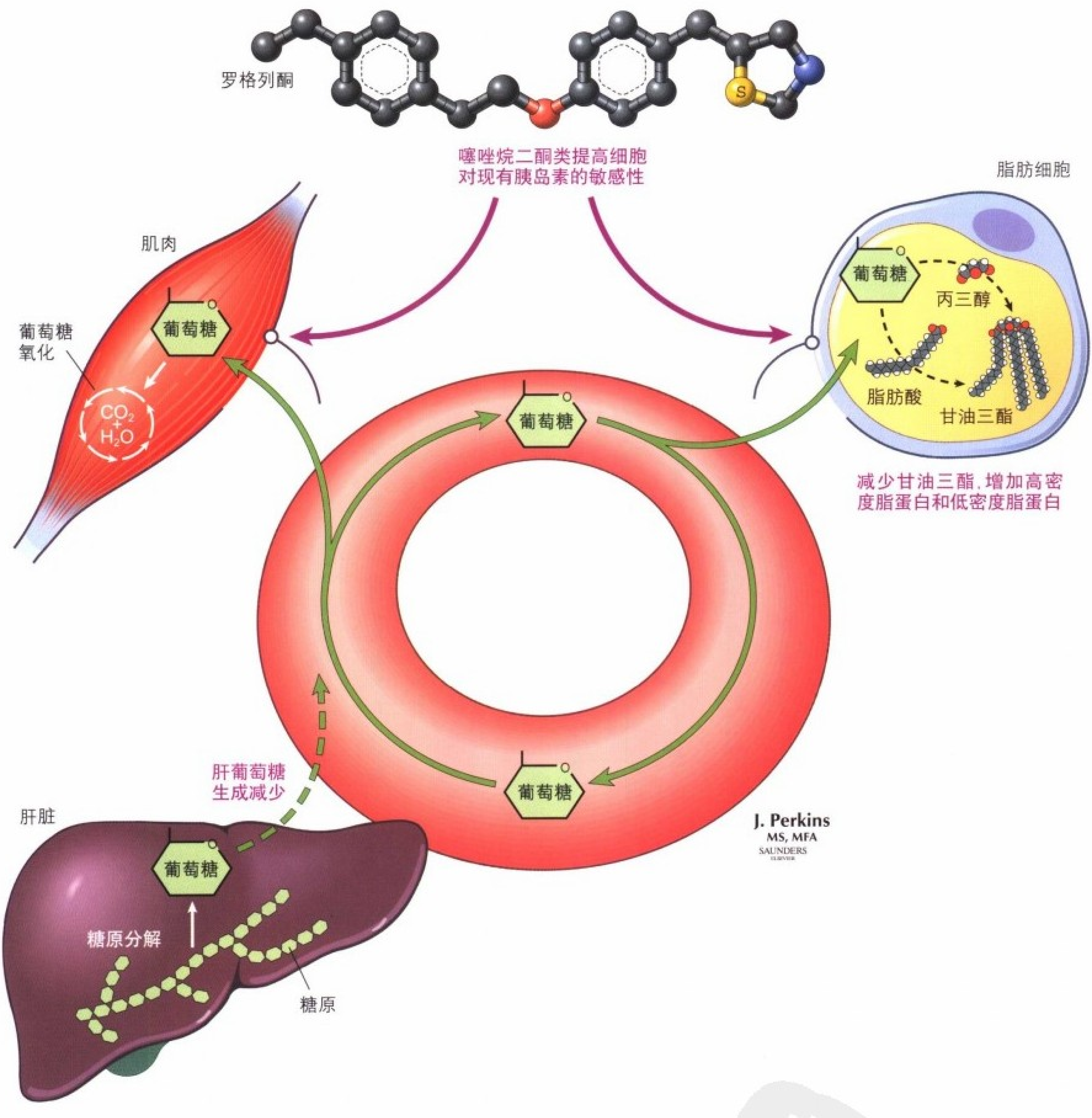


图 5-37　噻唑烷二酮类：临床原理和不良反应

噻唑烷二酮类的药理作用是基于 2 型糖尿病患者有足够的胰岛素，但由于肝脏对胰岛素的抵抗而不断输出葡萄糖。TZD 不是刺激胰腺产生更多的胰岛素，而是提高对现有胰岛素的敏感性而降低肝糖的输出。TZD 对血红蛋白的浓度和空腹血糖水平的降低作用在阿卡波糖和磺酰脲、二甲双胍之间。TZD 加强胰岛素对甘油三酯的控制，降低对胰岛素的需求。TZD 也可以降低甘油三酸酯水平，增加高密度脂蛋白，但是也增加低密度脂蛋白。第一个 TZD 药物(曲格列酮)由于引起肝中毒而被禁用。现在使用的两种药物没有肝毒性，但是在使用 TZD 治疗前和治疗中都要检测肝功能(LFTS)。TZD 可以引起血液学变化(血红蛋白、红细胞压积、嗜中性粒细胞下降)、贫血(当与其它药物共同使用时)和水肿(注意是否发生充血性心衰)。

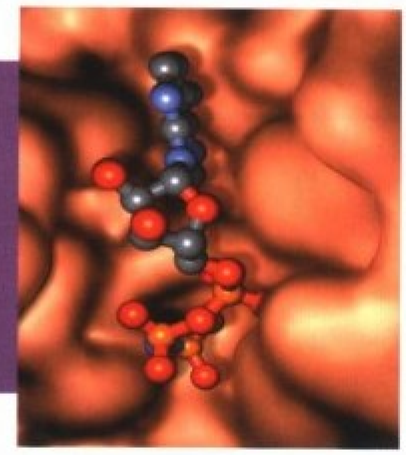
（何国荣 译　杜冠华 校）

PDG
我的博客 http://book-life.blog.163.com

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

第 六 章

胃肠道系统疾病用药



概述

胃肠道 (gastrointestinal，GI) 是由上皮覆盖的自口腔至肛门的肌性管道，其主要功能是食物的消化、营养物质的吸收以及转运营养物质至血液以重新分布。GI 的其他功能是排除废物和分泌激素，分泌的激素经血液运输到远端的靶点。GI 在体液和电解质平衡方面也起重要作用，它是水盐摄入的正常渠道，也是体液、电解质丢失的潜在源头。消化时，大量的消化液被分泌到摄入的、咀嚼的、吞咽的食物中。为避免水-电解质和酸碱平衡方面的干扰，几乎所有的这些结合的混合物必须被重吸收。小肠为营养物质和药物的吸收提供了很大的吸收面积。食物以蠕动的方式通过 GI。绝大多数的胃肠功能紊乱[包括便秘、腹泻、消化性溃疡、胃食管反流疾病 (gastroesophageal reflux disease，GERD)、呕吐]的根源在于异常加快的或者减慢的胃肠蠕动干扰了营养物质、药物和水的吸收。

促泻药 (laxatives) 用于便秘，其通过刺激胃肠蠕动或者增加大便的体积或者水分引起结肠的排空。阿片类 (opioids) [地芬诺酯 (diphenoxylate) 和洛哌丁胺 (loperamide)] 是控制腹泻的最有效的药物。腹泻也可以用非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs，NSAID) 如阿司匹林 (aspirin) 和吲哚美辛 (indomethacin) 来治疗。铋剂 (bismuth compounds) 可用来治疗单纯性腹泻(simple diarrhea)。

消化性溃疡性疾病 (peptic ulcer disease) 是由于胃或者近端小肠(十二指肠)粘膜层的糜烂而引起的，幽门螺旋杆菌 (helicobacter pylori) 感染是最常见的原因。GERD 是发生于食管的类似疾病，其治疗也用类似的药物。消化性溃疡性疾病最好采用改变生活习惯和药物联合治疗的方法。组胺 H_2 受体拮抗剂 (histamine H_2-receptor antagonist) 是治疗消化性溃疡性疾病的一线药物。这些拮抗剂能降低胃内的酸度而不产生不良反应。质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors，PPI) 通过阻断 H^+-K^+-ATPase 能有效地降低胃酸的分泌，H^+-K^+-ATPase 是胃壁细胞表达的一种酶。PPI 在治疗上是有效的，但通常由于有不良反应而必须间断应用。抗酸类药物 (antacids) 中和胃酸并减轻 (blunt) 反流性疾病的症状，它们是治疗 GERD 的一线药物。

治疗恶心、呕吐、晕动病的药物有多种，如组胺拮抗剂、皮质激素 (corticosteroids)、吩噻嗪类 (phenothiazines)、苯二氮䓬类 (benzodiazepines)、5-羟色胺受体拮抗剂 (serotonin receptor antagonist)。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

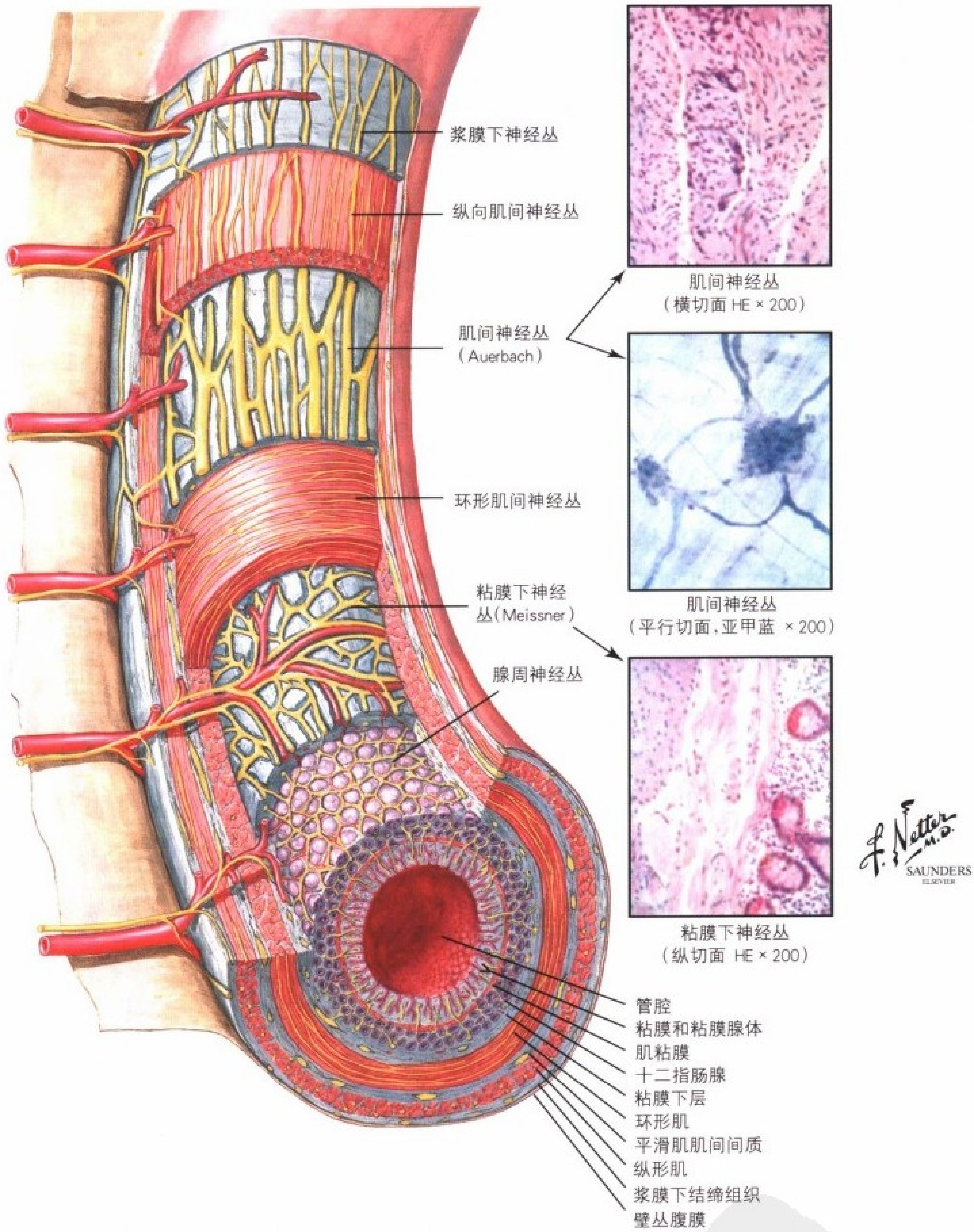


图 6-1　肠神经系统

神经系统对整个消化过程（与肠道活动性、离子转运有关的分泌、吸收和血液流动）产生重要的影响。一些消化过程的调控是由介于消化系统和中枢神经系统之间的连接神经发出的，但消化系统自有的、局部的神经系统，被称为肠神经系统或者内在神经系统（enteric or intrinsic nervous system）也同样重要。肠神经系统主要由两个嵌入自食管延伸至肛门的整个消化道壁上的网状神经或者神经丛组成。肌间（Auerbach）神经丛位于纵形肌和环形肌肌层之间的被膜处，主要控制消化道的活动；粘膜下神经丛（Meissener）通过监测消化腔内的内容物来调节胃肠道血流和上皮细胞的功能。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

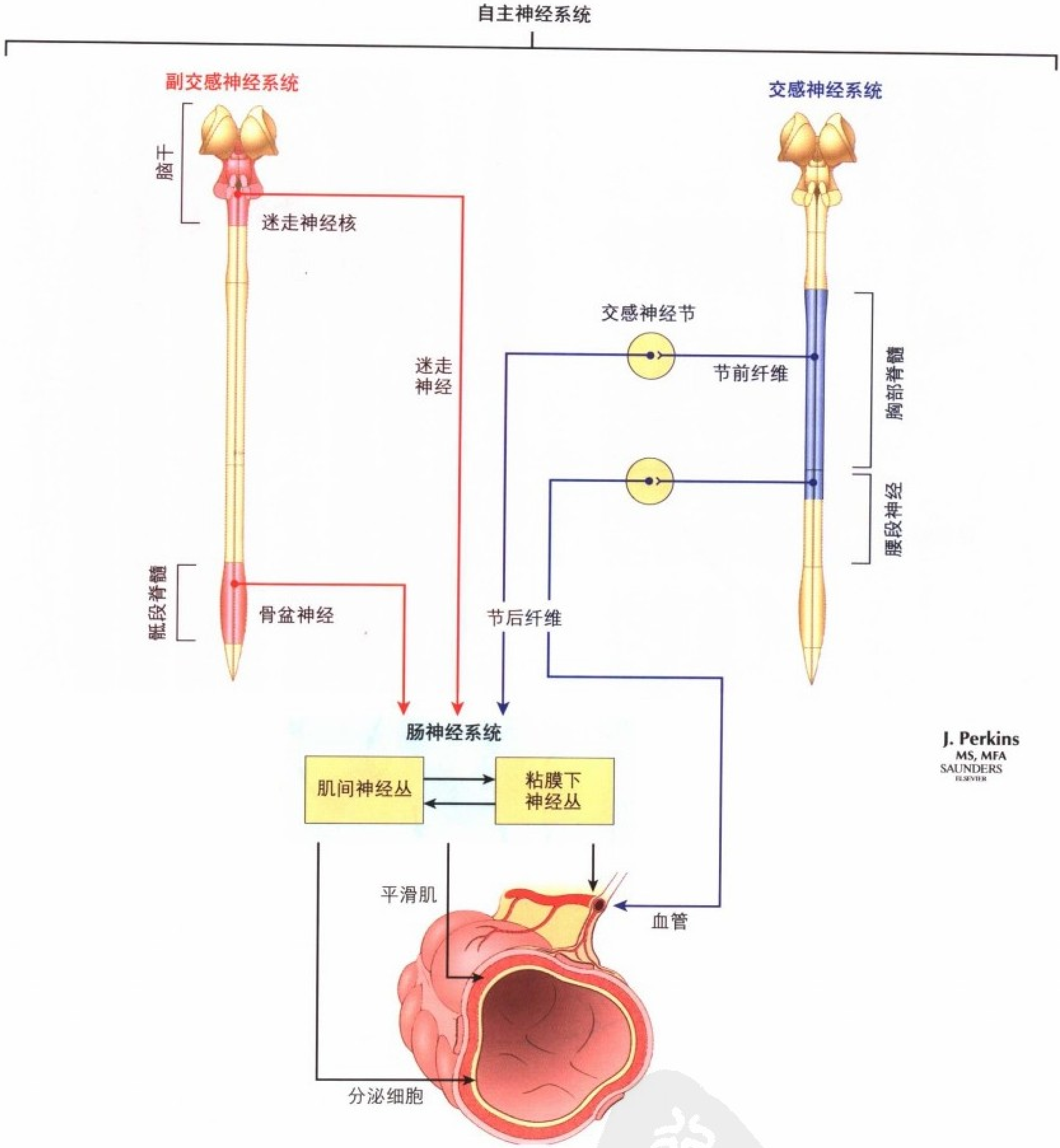


图 6-2　自主神经系统和肠神经系统的整合

肠神经丛含有 3 种神经元,多数是多极的。运动神经元控制胃肠道的运动、分泌和吸收。他们直接作用于平滑肌、分泌细胞(壁细胞、主细胞、粘膜和胰腺的外分泌细胞)和胃肠道内分泌细胞。感觉神经元自粘膜和肌肉上的感觉受体处获得感觉信息,他们对机械、热、渗透压和化学刺激起反应。化学感受器(chemoreceptors)对 pH 值、葡萄糖和氨基酸敏感。平滑肌中的感觉感受器(sensory receptors)对牵拉和张力起反应。中间神经元整合来自感觉神经元的信息并传递到肠运动神经元。肠神经元分泌乙酰胆碱(acetylcholine; ACh)和去甲肾上腺素(norepinephrine)。分泌乙酰胆碱的神经元兴奋刺激平滑肌收缩、肠道分泌增加、释放肠道激素、血管松弛(扩张),外交感神经元释放的去甲肾上腺素是抑制性的,其生物效应与乙酰胆碱正好相反。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

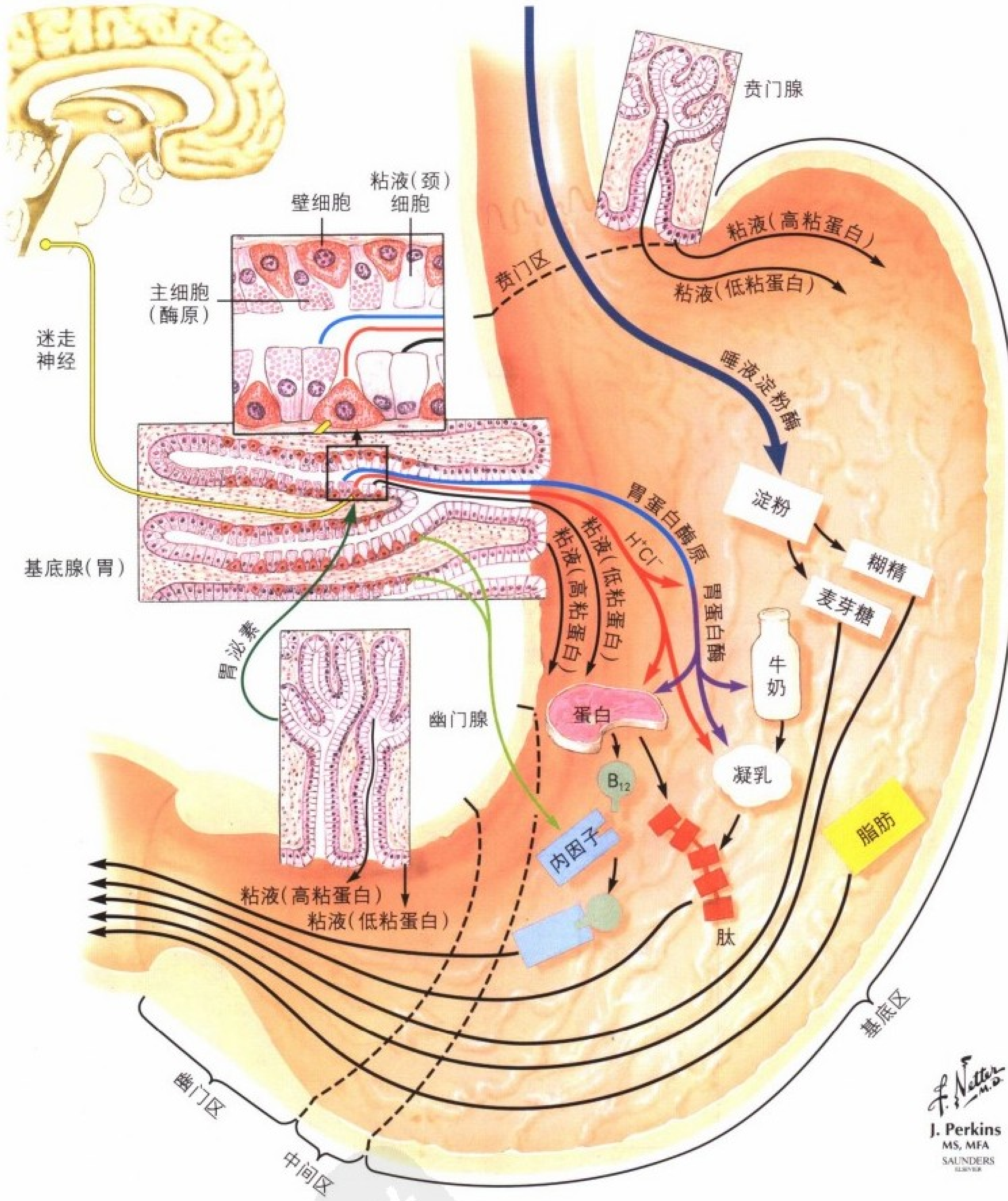
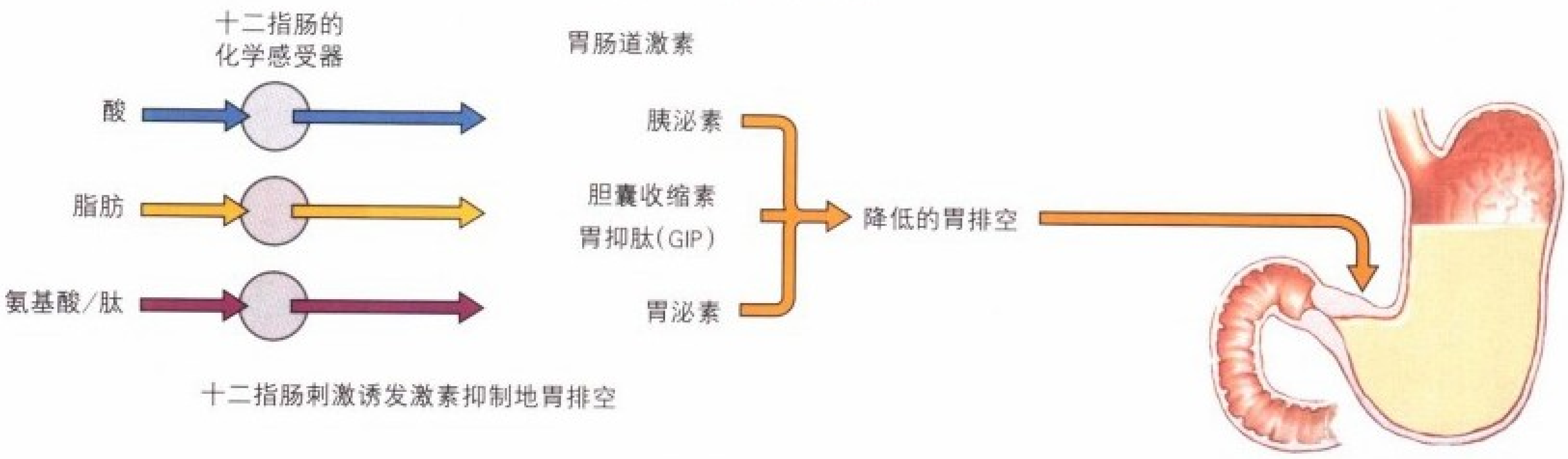


图 6-3 胃肠道活动性

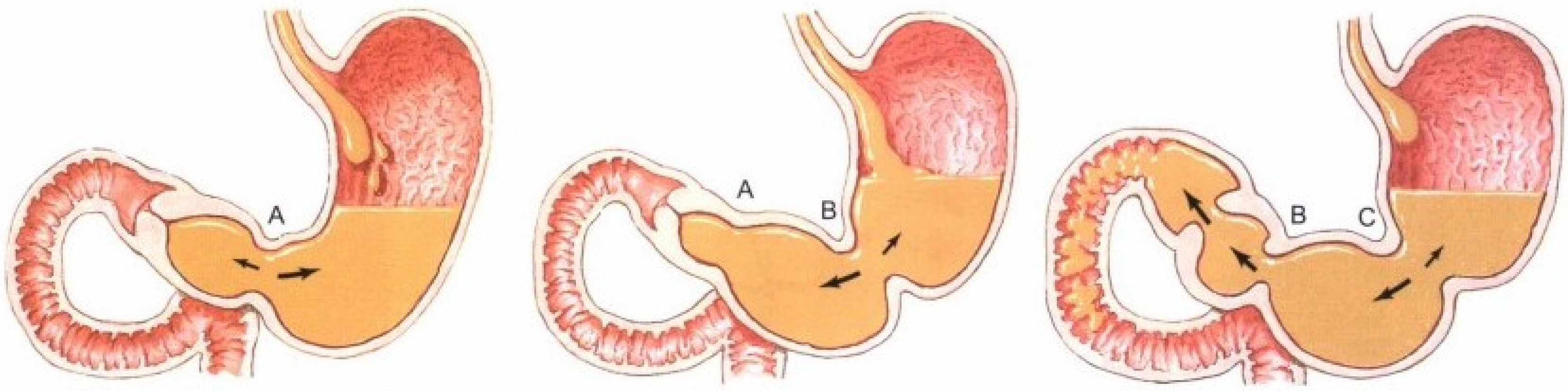
消化道有两种主要的运动形式：推进式运动(propulsion)，是食物沿着肠管运动以使食物能够被消化和吸收，蠕动是推进式运动的主要形式，特别多见于食管和小肠。一段环形的平滑肌在食物团块的近口腔端收缩并移向肛门方向，因此肠腔的内容物被推向肛门端。随着环形肌的移动，处于食物团块另一端的平滑肌松弛使食物团块缓缓通过。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

影响胃排空的因素



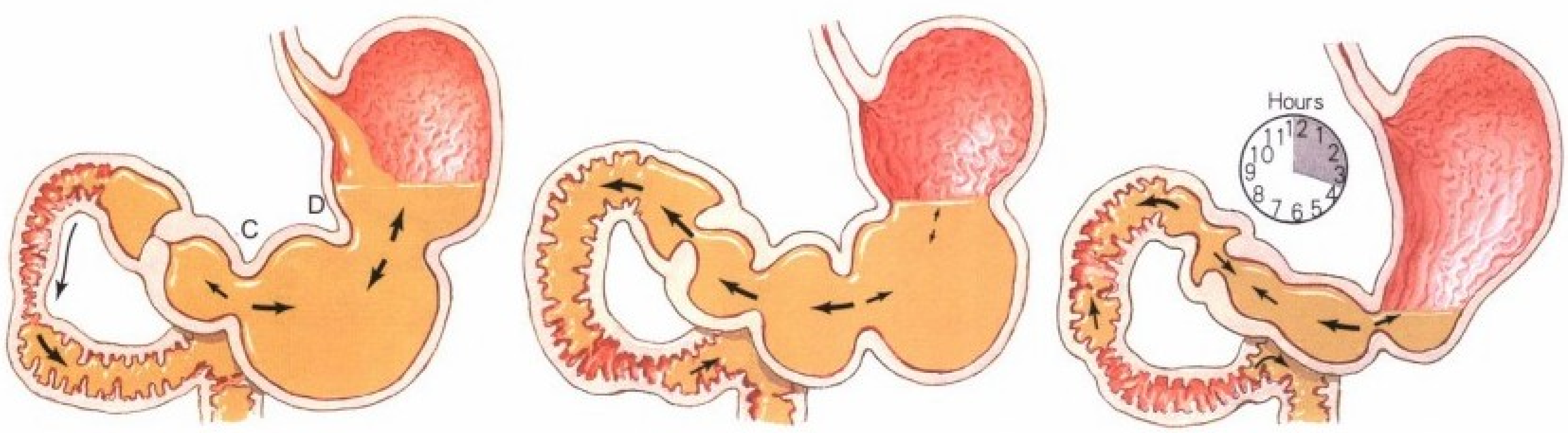
胃运动的顺序



1. 胃部充盈,一个小的蠕动波(A)从胃窦部开始正通向幽门,胃内容物被搅拌,大部分被推回到胃体。

2. 由于幽门不开而使得蠕动波 A 减退而另一更强的蠕动波 B 起自胃切迹并再次从两个方向挤压胃内容物。

3. 幽门在 B 波到达时开放,十二指肠球部充盈并有一部分内容物通过十二指肠的第二部分,C 波正从切迹上方开始。



4. 幽门再度关闭,C 波未能排出内容物。D 波从胃体的较高处开始,十二指肠球部或许收缩或保持充盈,因为刚刚产生于其上部的蠕动波排空了第二部分。

5. 蠕动波现在产生于胃体的高处,胃内容物被间断地排空。随着胃内容物的增多,十二指肠球部的内容物被动地被推向第二部分。

6. 3 到 4 小时后,胃几乎完全排空。一些小的蠕动波在排空十二指肠的同时反流到胃,十二指肠出现反向的和顺行的蠕动波。

JOHN A.CRAIG MD
SAUNDERS

图 6-3　胃肠道活动性(续)

混合运动可保证消化的食物充分地暴露于消化酶并被适当地吸收。没有混合运动,食物不能与吸收营养的上皮细胞接触。分节收缩运动(segmentation contractions)是一种常见的混合运动,尤其多见于小肠,分节的收缩环断裂并混合食物。肠道壁的纵形肌的交替的收缩和舒张也能有效地混合肠内容物。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

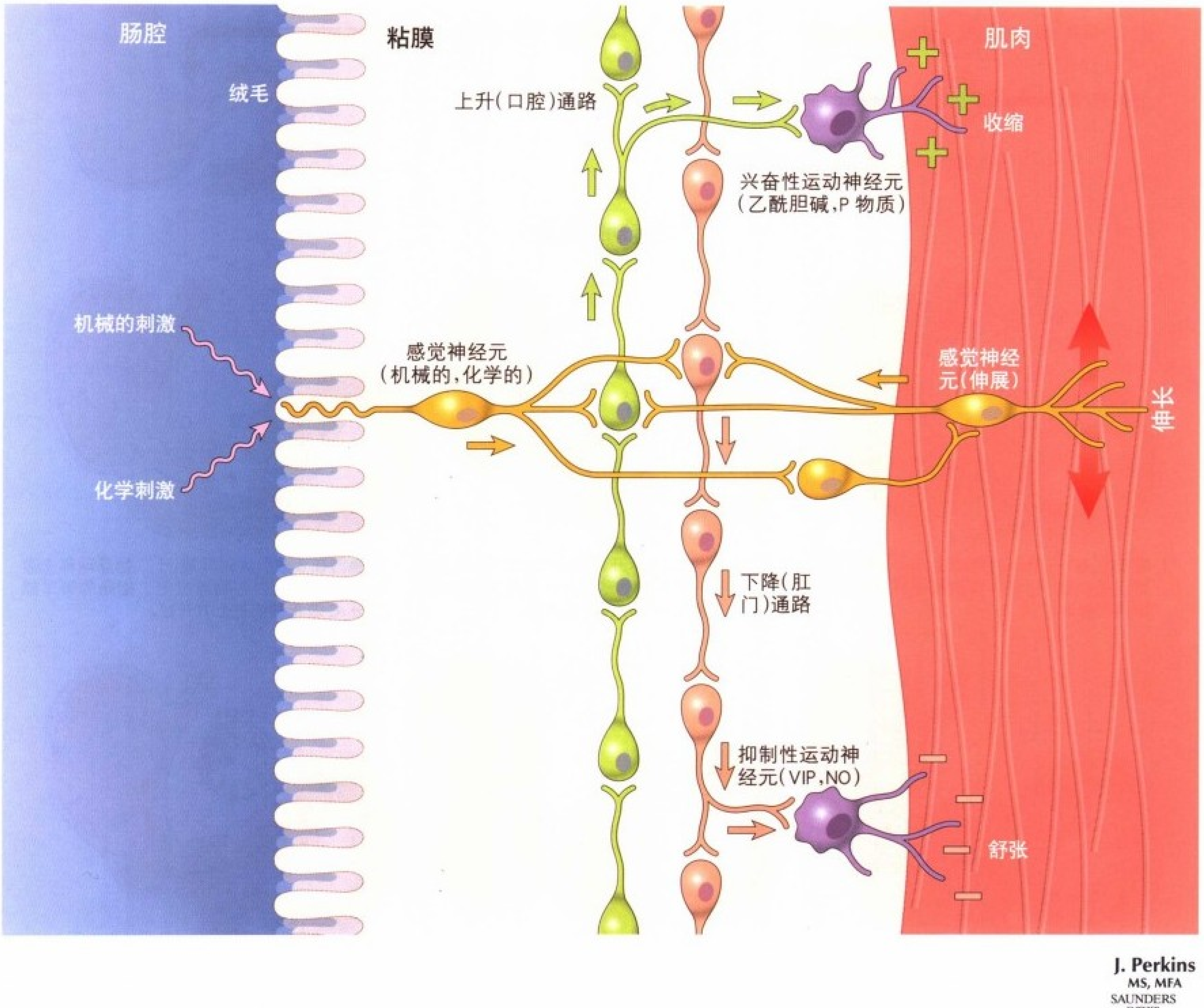
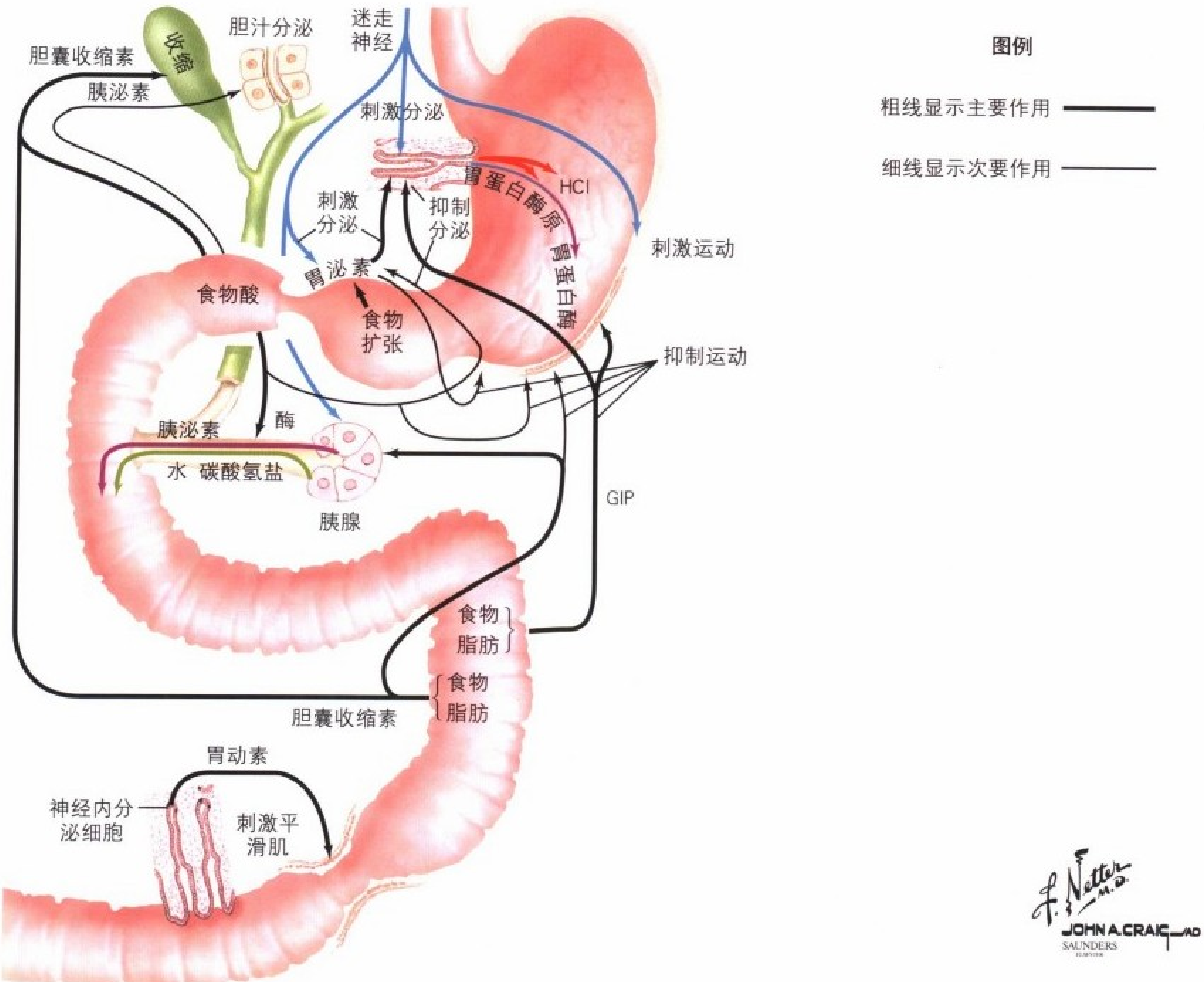


图 6-4　蠕动的控制

肠腔中的食物团块引起其上部的平滑肌收缩和下部的舒张,因此一个蠕动波推动食物自小肠到肛门移动。尽管肠道神经系统控制蠕动,并可独立于 CNS 之外起作用,但消化功能需要肠道神经系统与 CNS 统协调作用。交感和副交感神经元连接 CNS 和消化道,这使得感觉信息能够被传送到中枢神经系统,CNS 调节胃肠道功能的信息也是通过这一途径。它也是非肠道系统信号的中继站。交感的刺激抑制 GI 分泌和运动并引起 GI 括约肌和血管的收缩;副交感的刺激增加 GI 分泌和运动并引起 GI 括约肌和血管的舒张。重要的蠕动反射有胃结肠反射和肠胃反射。前者是胃扩张引起结肠的蠕动(结肠内容物送入直肠而引起排便反射,译者注);后者是小肠的扩张或刺激降低胃的分泌和运动。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

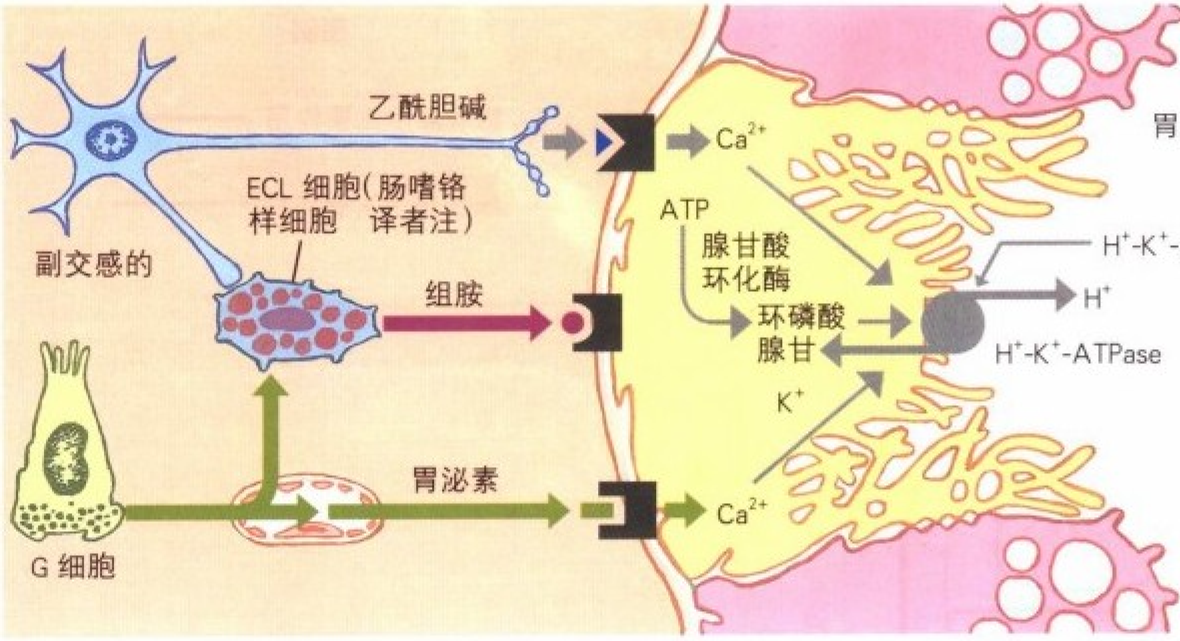


激素	神经内分泌细胞类型/定位	分泌的刺激因素	主要功能	其他功能
胃泌素	G 细胞胃十二指肠	迷走神经，扩张，氨基酸	刺激盐酸分泌	抑制胃排空
胰泌素	S 细胞十二指肠	酸	刺激胰腺导管细胞分泌 H_2O，HCO_3^-	抑制胃分泌胃运动，刺激胆管分泌 H_2O，HCO_3^-
胆囊收缩素	I 细胞十二指肠，空肠	脂肪，迷走神经	通过胰腺腺泡细胞刺激酶分泌，收缩胆管	抑制胃运动
GIP	K 细胞十二指肠，空肠	脂肪	抑制胃分泌和运动	刺激胰岛素分泌
胃动素	M 细胞十二指肠，空肠		增加运动和发动 MMC	

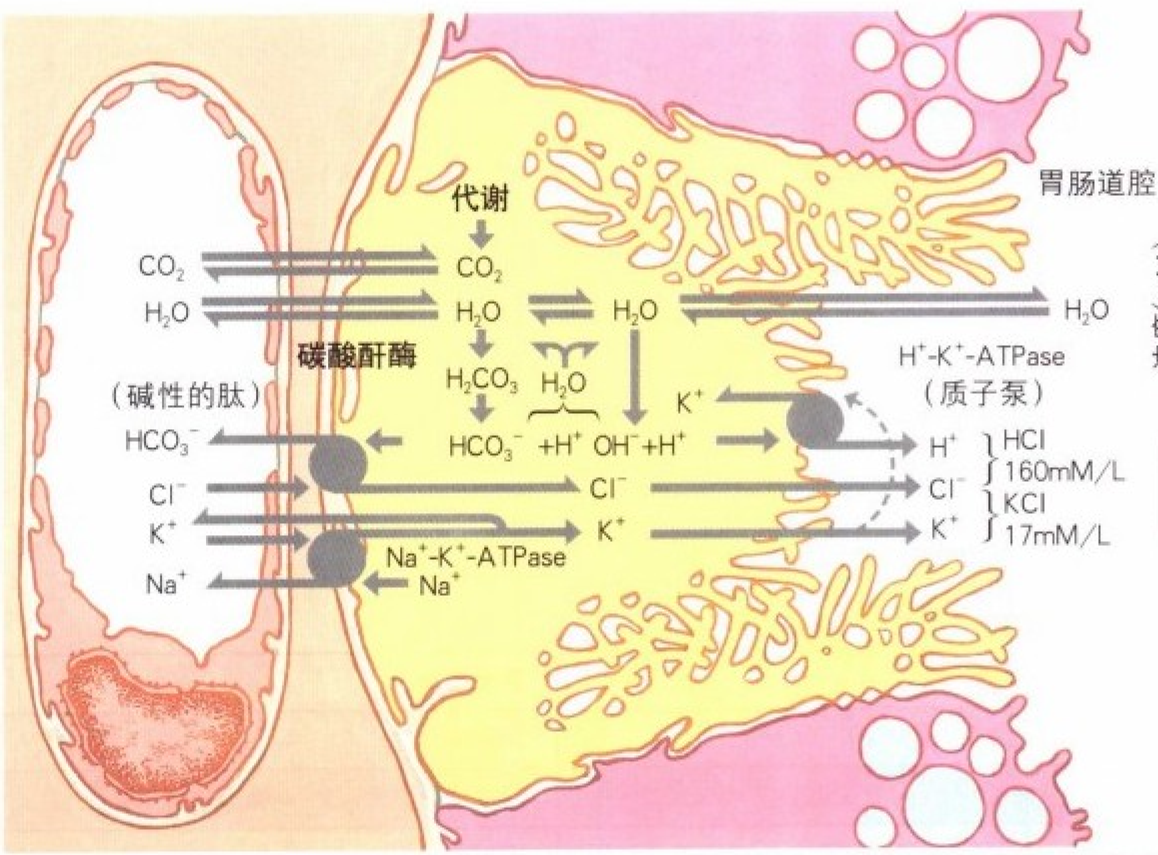
图 6-5　胃肠道的激素

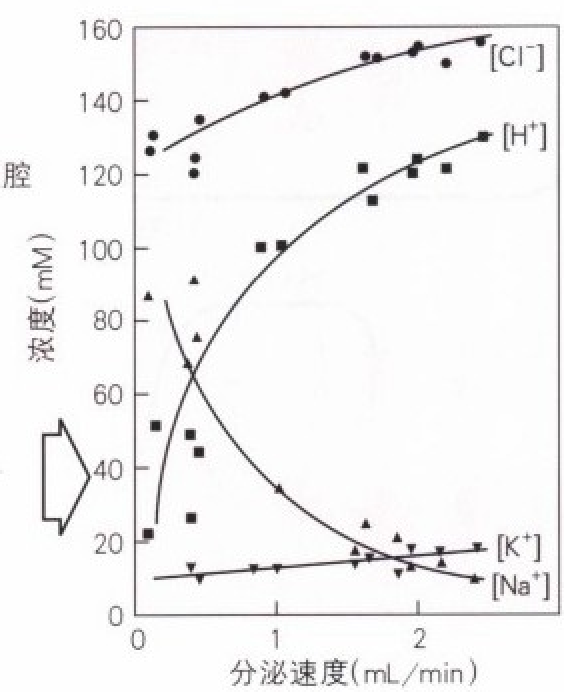
内分泌系统通过分泌激素来调节胃肠道功能。激素是机体分泌到血液中的化学信息分子，可以调节靶细胞的生理状态。消化功能受到许多内分泌腺分泌的激素的影响，但是激素对消化功能的控制最主要来自胃肠道分泌的激素。胃肠道是体内最大的内分泌器官，其中的内分泌细胞被统称胃肠道内分泌系统(*enteric endocrine system*)。研究最为透彻的三种肠道激素是胃泌素(gastrin)，胆囊收缩素(cholecystokinin，CCK)和胰泌素(secretin)。胃泌素由胃分泌，在控制胃酸分泌过程中起重要作用；CCK 是一小肠激素，刺激胰酶和胆汁的分泌；胰泌素是小肠上皮细胞分泌的激素，刺激含碳酸氢盐丰富的体液自胰腺和肝脏分泌。

我的博客 http://book-life.blog.163.com



神经分泌、旁分泌和内分泌介导的壁细胞分泌胃酸(H^+)的机制用药物或者手术阻断这些机制提供了治疗的选择





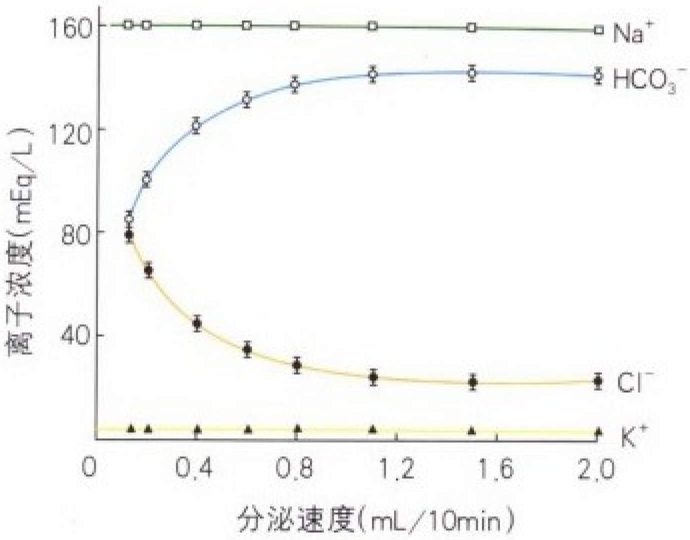
胃液中离子的浓度和胃分泌速度的关系

壁细胞分泌 H^+ 的机制包括了一系列的通过基底膜的化学交换：最终激活 H^+ 换 K^+，这是由顶端膜的 H^+-K^+-ATPase 介导的

图 6-6　壁细胞的功能调节

胃的壁细胞每日大约分泌 2 升的酸(盐酸)，这些酸可以清除细菌、通过溶解食物而助消化，并为胃蛋白酶(一种消化酶)发挥功能维持最适的 pH 值(1.8-3.2)。H^+-K^+-ATP 酶在壁细胞顶端的膜上表达，依靠 ATP 水解产生的能量将 H^+ 泵入胃肠腔交换一个 K^+。三种调节分子 ACH、组胺和胃泌素刺激胃酸分泌；生长抑素抑制胃酸分泌。ACH 通过刺激 M_1 受体增加胃酸分泌；由肠类嗜铬细胞释放的组胺是一旁分泌激素，通过激活 H_2 受体刺激胃酸分泌。G 细胞(胃上皮细胞中的内分泌细胞)分泌的胃泌素通过激活胃的受体增加胃酸分泌。生长抑素也是胃内分泌细胞分泌的，同前列腺素(prostaglandins)一起反转胃泌素刺激产生的反应。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com



主要离子浓度作为分泌速度的指标

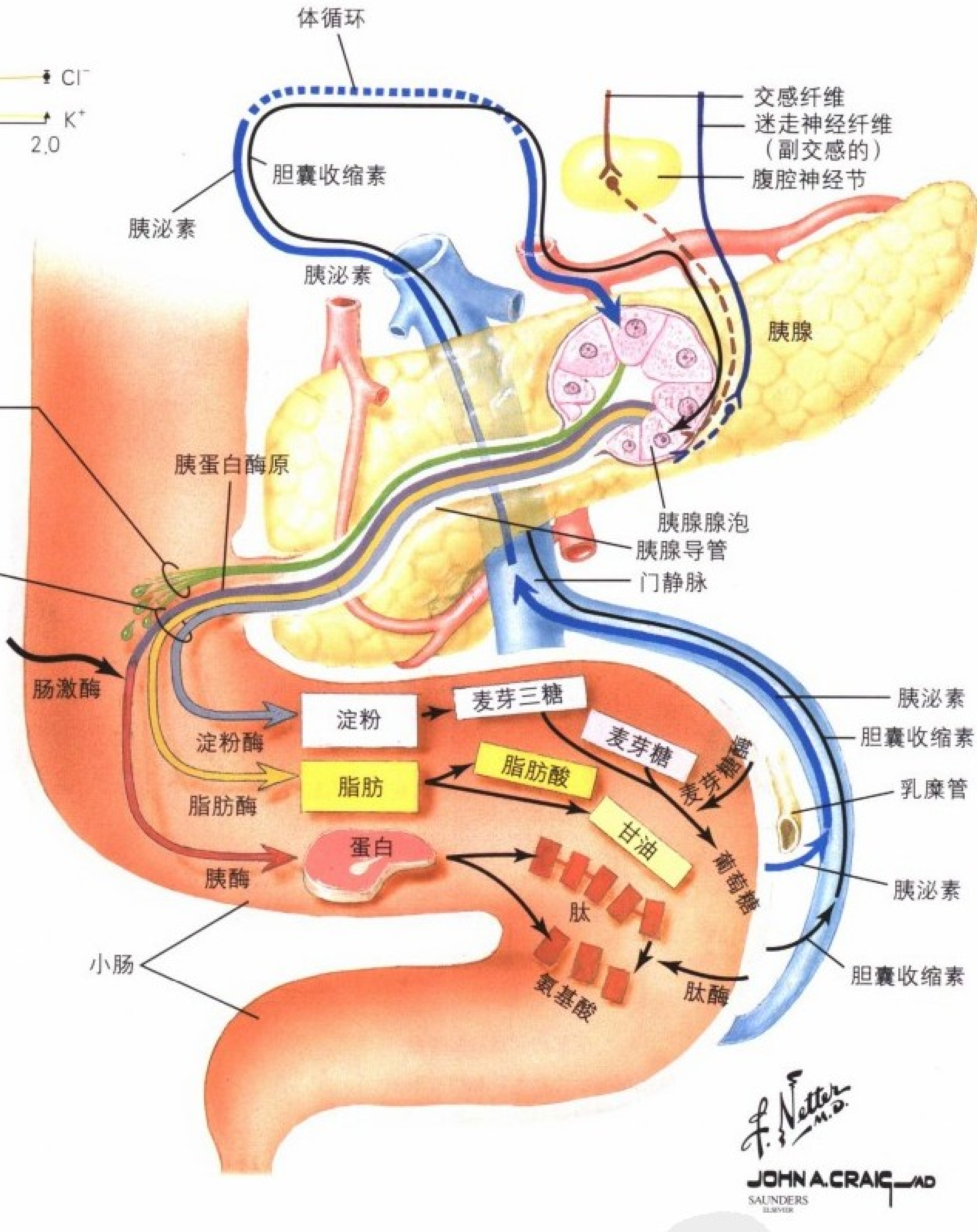


图 6-7　胰腺分泌

胰腺的外分泌受到神经的和内分泌的控制,小肠内中和胃酸的主要机制是胰液的分泌。当食物进入胃和食糜进入小肠时便刺激胰液分泌。迷走神经支配胰腺和胃,对参加食物消化的肠液的分泌起一个低水平的刺激作用。三种肠神经系统的激素是刺激胰液分泌的最重要的因素。由十二指肠内分泌细胞合成和分泌的 CCK 对小肠中部分消化的蛋白和脂肪起反应;CCK 释放到血液并与胰腺腺泡上的受体相结合,诱导消化酶的分泌。由于十二指肠中酸的刺激而产生的胰泌素刺激胰腺分泌水和碳酸氢盐。胃泌素,与 CCK 相似,由胃分泌,通过壁细胞刺激胃酸分泌,通过胰腺腺泡细胞刺激消化酶分泌。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

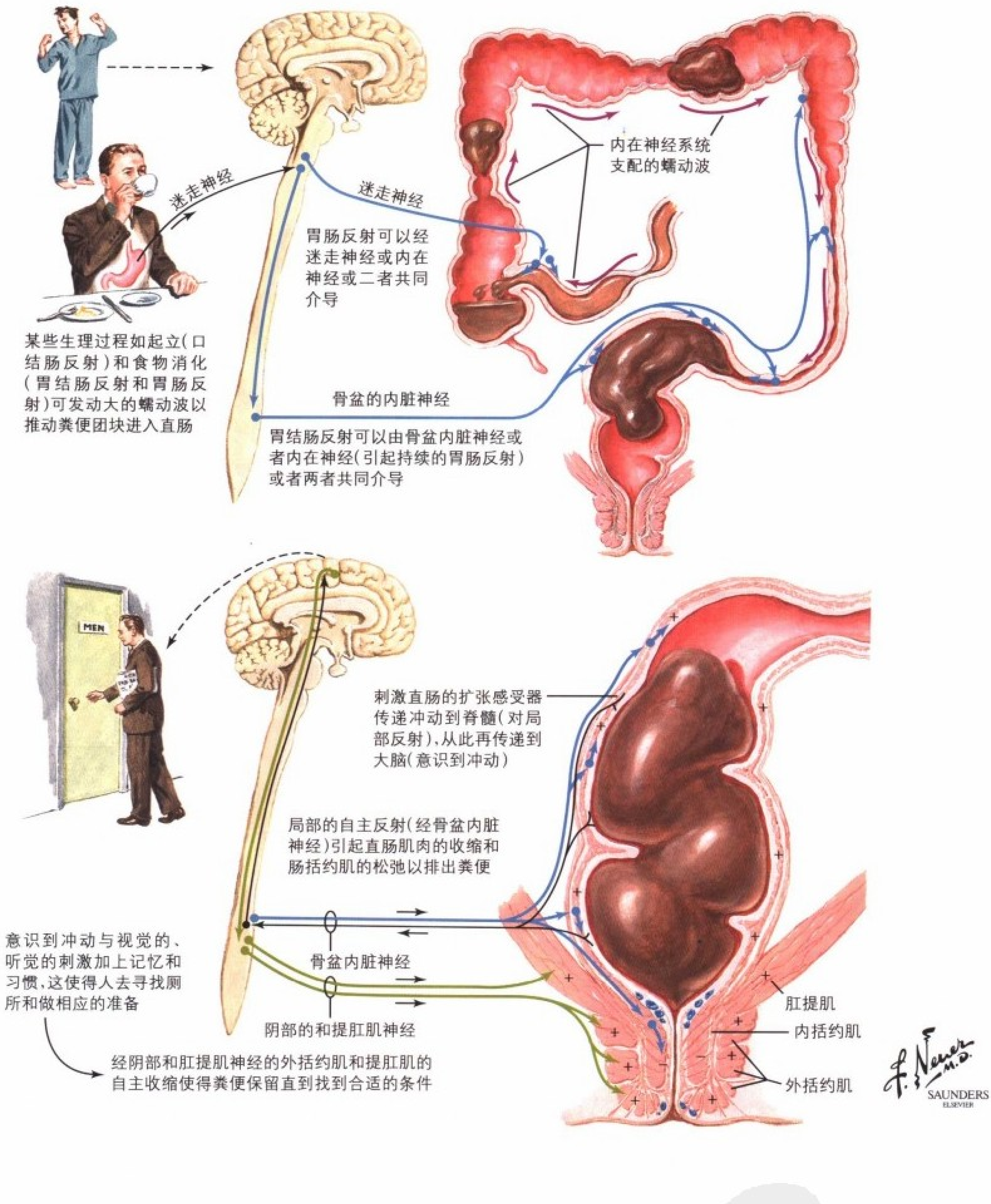


图 6-8　排便

经过肛门内括约肌的自主和不自主的松弛及随后的直肠括约肌反射引起排便,即粪便通过直肠和肛门的过程。充满粪便的直肠引起排便冲动,它可被肛门外括约肌的收缩所阻断。当肛门外括约肌松弛时,直肠平滑肌收缩将粪便排出。胃中有食物能增加结肠的活动性。一个快速的副交感神经反应(通过平滑肌细胞去极化而刺激胃肠道运动)启动; CCK 和胃泌素介导慢的激素反应。大肠运动性失调或许是由经外在自主神经介导的情绪因素所引起的。IBS,一种应激可加重的疾病,引起便秘和腹泻。巨结肠病(Hirschsprung 病),由于结肠肠神经系统缺失导致肠内容物在堆积处压缩和严重便秘。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

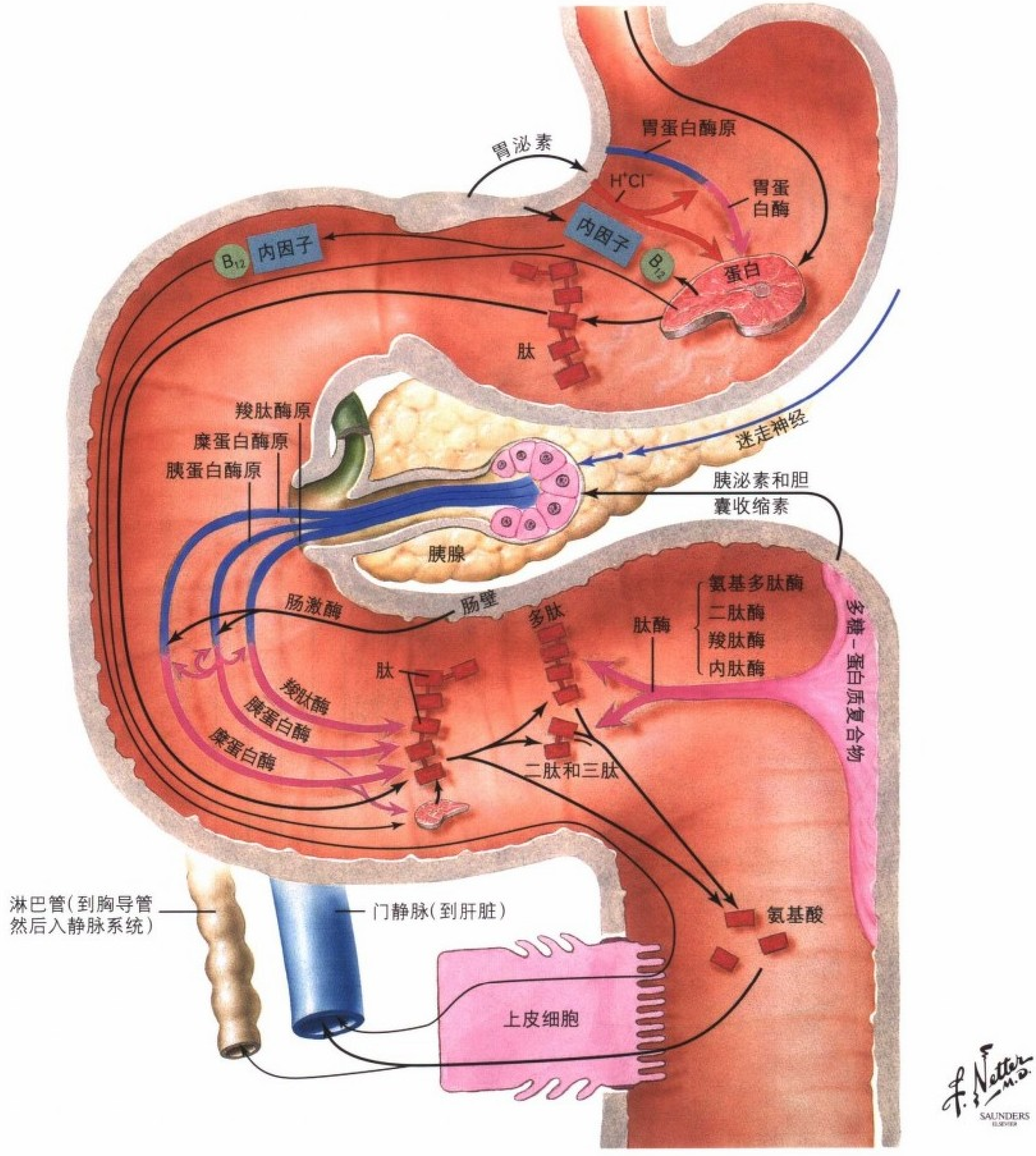


图 6-9 蛋白质的消化

蛋白水解酶以无活性的形式包裹于小囊泡中，小囊泡保护其不受胃肠道剧烈的 pH 值的破坏。来源于胃蛋白酶原的胃蛋白酶是由胃分泌的，可在低 pH 值环境下保持活性。胃蛋白酶切断酸性氨基酸(门冬氨酸和谷氨酸)和芳香组氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸)之间的肽键。内源性核酶催化蛋白质成小肽。来源于胰蛋白酶原的胰酶由胰腺分泌，在偏碱的 pH 值时活性大。胰酶水解碱性氨基酸(赖氨酸、精氨酸)附近的肽键，将蛋白水解为更小的肽段。其他的内肽酶(如糜蛋白酶、肠激酶)消化蛋白质为多个氨基酸片断。胰腺的羧肽酶是一外肽酶，在羧基端水解二肽；小肠氨肽酶是一外肽酶，从氨基端水解二肽。最终，二肽酶释放游离氨基酸。

我的博客 http://book-life.blog.163.com

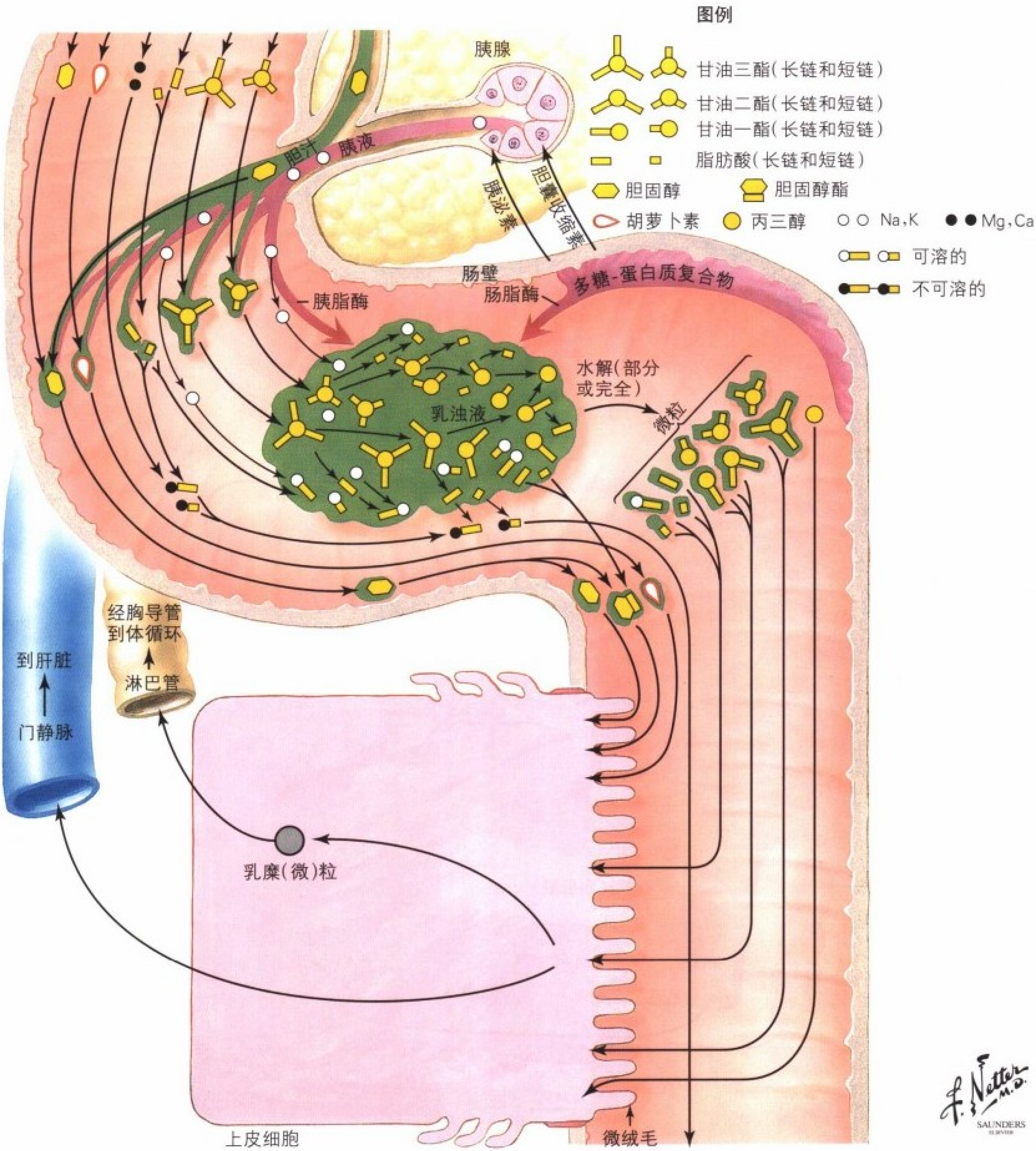


图 6-10　脂肪的消化

脂肪的消化和吸收依赖于胆汁，CCK 作用于胆囊使肝脏分泌的胆汁释放到肠道。胆汁作为乳化剂破碎脂肪球以帮助吸收。胰脂酶是水溶性的，因此只能在脂肪球的表面起作用(水解中性脂肪，释放游离脂肪酸和 2-甘油一酯)。胆盐尤其是卵磷脂的去污作用使脂肪分散成细小的微球，这对充分发挥脂酶的作用是必不可少的。胆汁也可形成微粒——由聚集的游离脂肪酸、甘油一酯和胆汁组成——这些微粒帮助转运水溶性差的脂肪酸。微粒从消化地点带走消化产物到肠上皮细胞以被吸收。这些产物并不抑制脂酶(负反馈)。脂肪吸收差可引起大便中脂肪增加或者脂肪泻，大便呈团块状，白色，恶臭。

PDF电子书基地 http://dayo1982.400gb.com

腹 泻

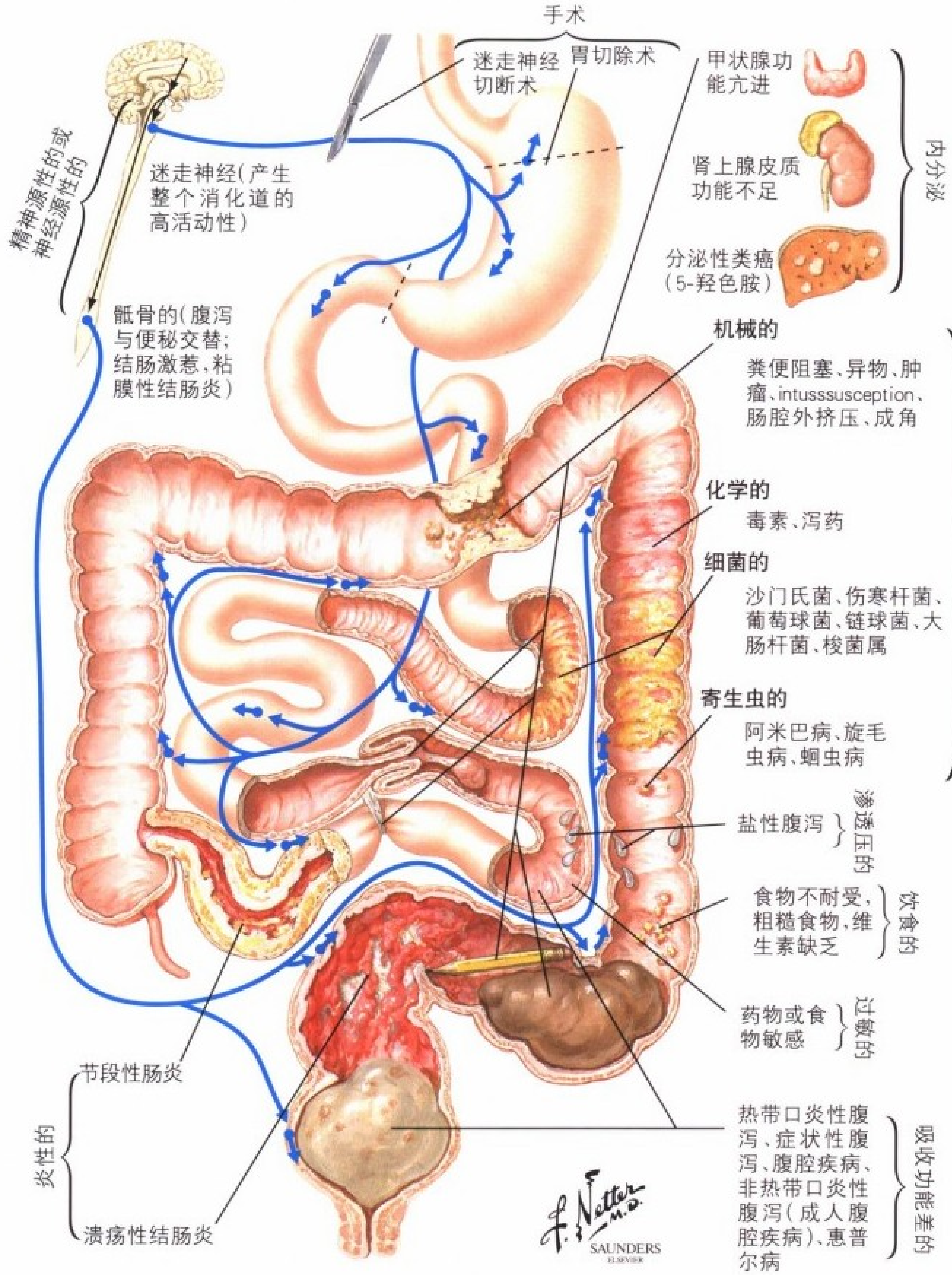


图 6-11 结肠的运动和腹泻的治疗

结肠的运动方式包括蠕动（将肠腔内的内容物推向直肠）和那些使肠内容物与吸收的上皮细胞相接触的运动。延长接触时间有助于从粪便中吸收更多的液体，增强肠道推进的过程可产生腹泻。每日三次以上、稀薄或水样便被称为腹泻。细菌感染、病毒感染、不良食物反应、寄生虫、肠道功能失调均能导致腹泻。由于腹泻引起脱水，治疗措施包括补充水、电解质（如肉汤、汤水、钾）或者用洛哌丁胺、铋剂、次水杨酸盐、白陶土果胶混悬液降低胃肠道的活动性。由于大多数的腹泻是由病毒引起的，因此抗生素无效。有时可用覆盆子或者越橘的叶子泡茶来减轻一些症状。

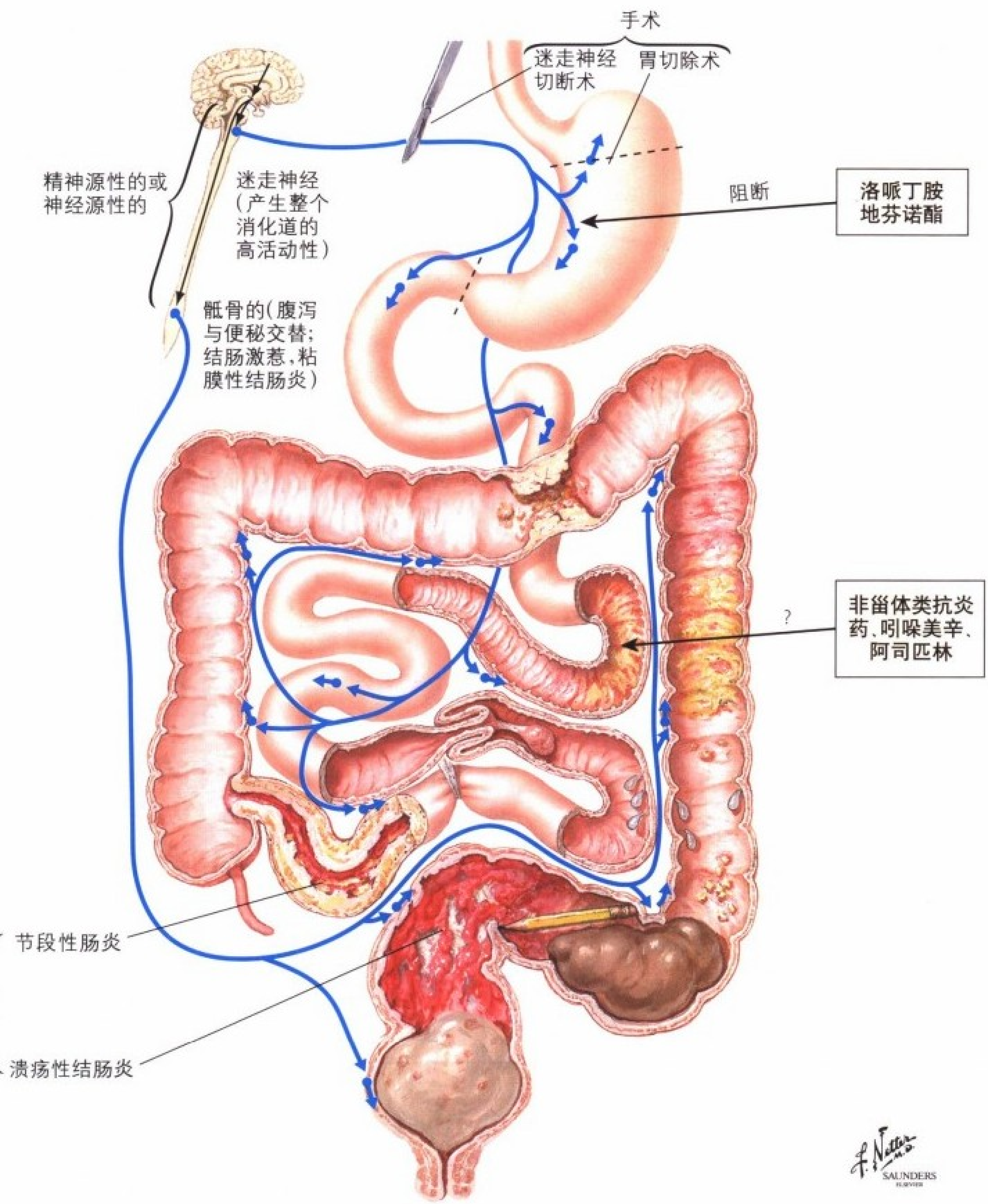


图 6-12　止泻药与其不良反应

其他的止泻药物包括那些抑制胃肠道的运动性和改善水电解质转运的药物，如非甾体类抗炎药。洛哌丁胺和地芬诺酯（哌替啶的衍生物）是两个抗胃肠道运动药物。他们通过激活胃肠道中突触前阿片受体和减少乙酰胆碱的释放来减少肠蠕动。不良反应包括头晕、困倦和胃部痉挛，这些药物对儿童是禁忌。NSAIDs，如吲哚美辛和阿司匹林减轻腹泻的机制被认为是阻断了 COX-1（环氧化酶 -1 译者注）和前列腺素的合成。阿司匹林最常见的不良反应是出血、呼吸抑制、高敏反应、肝炎（尤其多见于儿童）和水杨酸中毒。

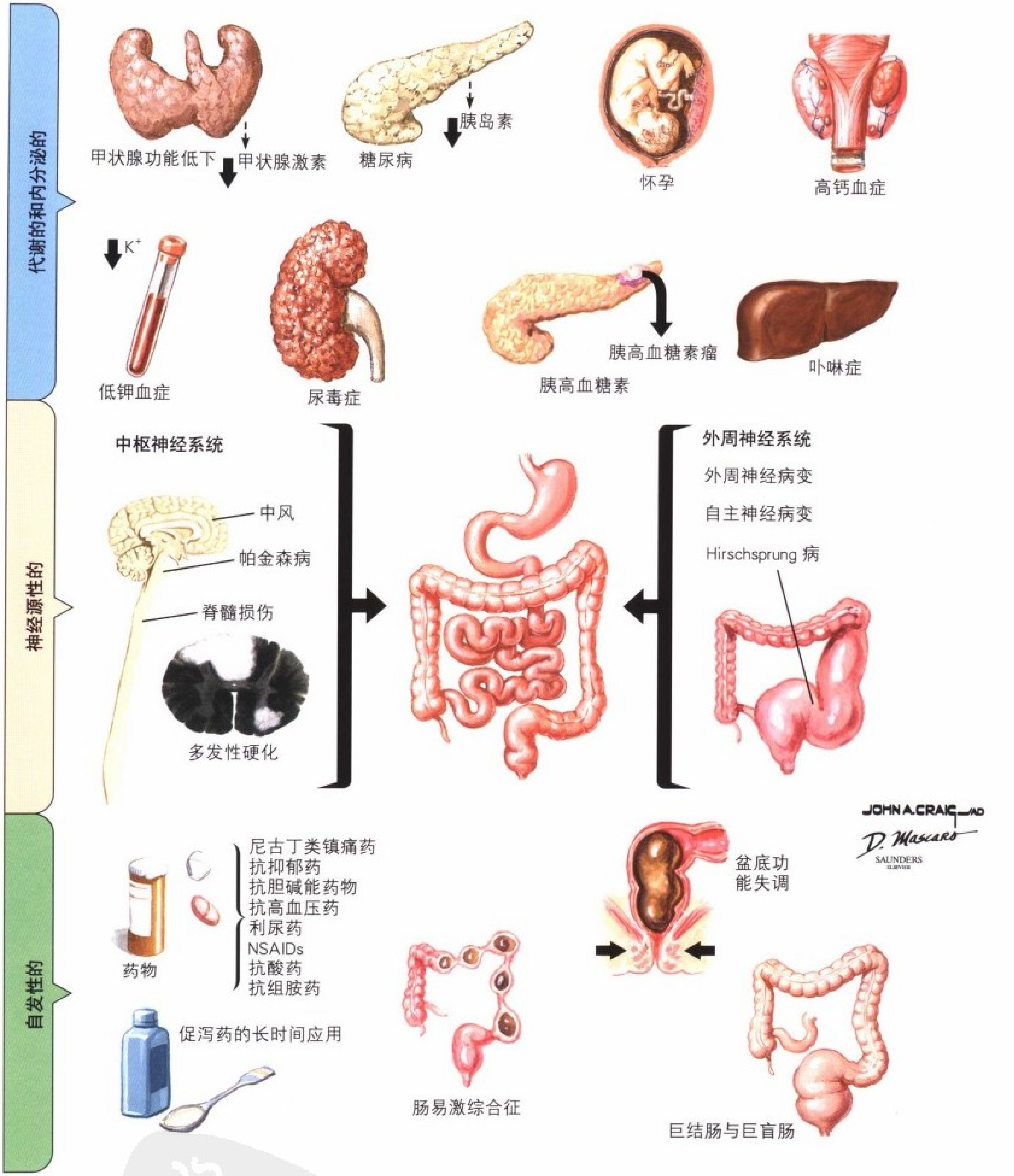


图 6-13 便秘的原因

便秘是美国最常见的胃肠道疾病之一，是指排出的粪便坚硬干燥，排便少于每周 3 次。便秘在女人（尤其是怀孕）和老人（大于 65 岁）中最为常见。在正常情况下，食物通过结肠时水分被吸收，残渣形成粪便。由于粪便中的大部分水分被吸收而变成固态。当结肠吸收的水分过多或者结肠的肌肉收缩太缓时便会形成干硬的粪便。通常的症状是嗜睡、腹胀和腹痛。便秘可以是代谢和内分泌性的、神经源性的（包括中枢性的和外周性的）、自发性的。这些因素包括膳食中缺乏纤维素、水量摄入不足、缺乏运动、IBS、生活规律的改变（怀孕、旅行）、衰老、滥用促泻药物、排便反射的抑制、中风、结肠疾病和小肠疾病。

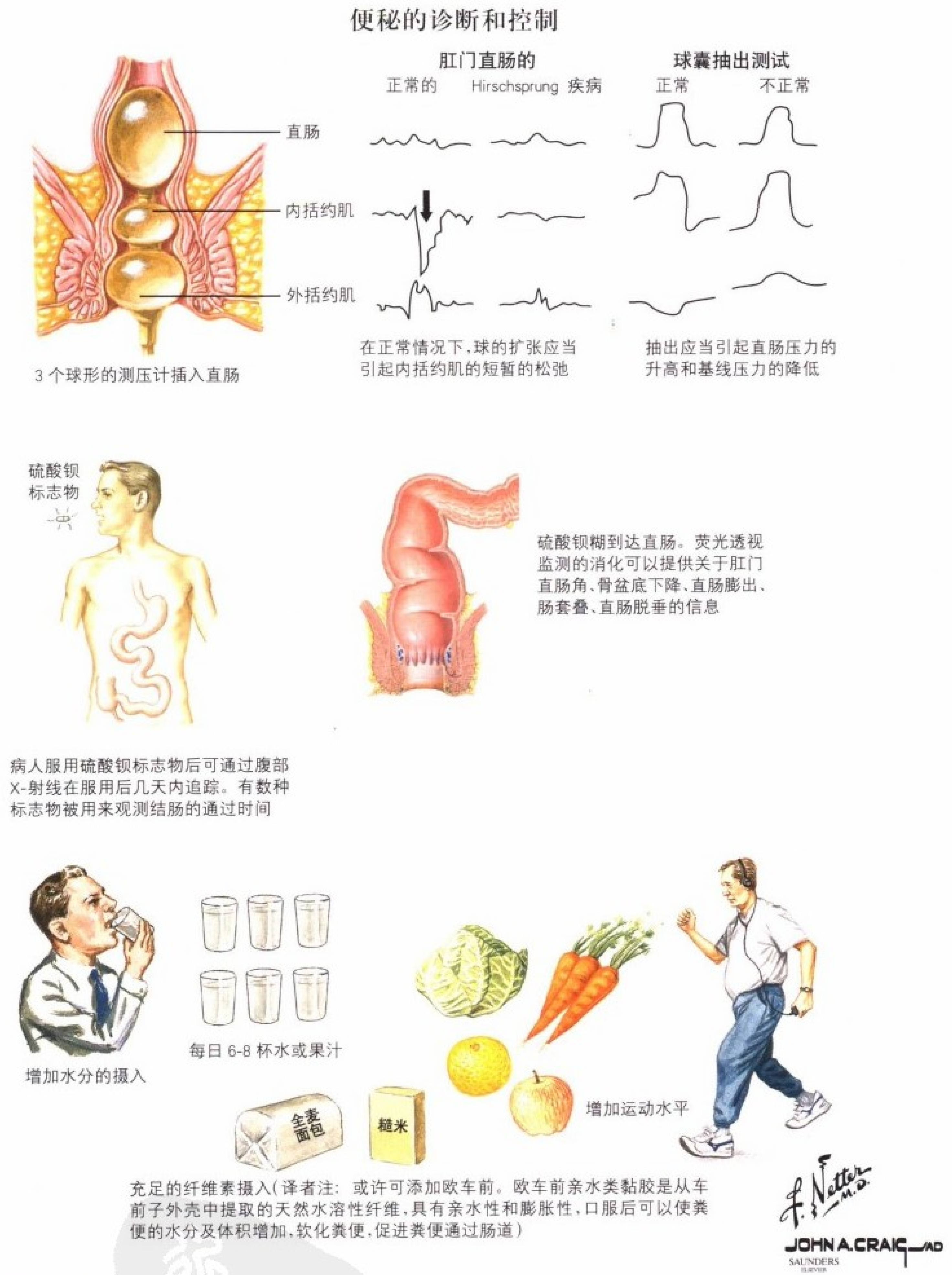


图 6-14　便秘的治疗

治疗便秘的药物有含铝、钙的抗酸药、钙通道阻断剂（抗高血压药）、补铁剂、利尿药和抗抑郁药。容积性促泻药（纤维素补充剂）被认为是最安全的，但有可能干扰一些药物的吸收。它们含水并在肠道内吸收水分使粪便变松软。刺激性泻药引起肠道肌肉的节律性收缩。酚酞是一些刺激性泻药的成分之一，由于其可能增加癌症的危险性，美国 FDA 提议禁止含有酚酞的药物上架出售。因此在大多数的促泻药中用更安全的成分代替了酚酞。粪便软化剂使粪便潮湿，阻止粪便脱水，被用于分娩后和手术后；润滑剂（矿物油）在粪便上加油使粪便能更容易地通过肠道；盐性泻药使结肠中水分增加促使粪便容易通过。

肠易激综合征



肠易激综合征的诊断标准 *
（Rome II）

过去 12 周 + 或者更长
12 个月的腹部不适或疼痛
并具有如下 2 到 3 个特点

a. 排便后缓解
b. 开始时有排便频率的改变
c. 开始时有粪便外形的改变

* 不能用结构的和代谢的异常来解释的综合征
+12 周不需是连续的

对诊断不必须的症状，但其存在有助于确证诊断并能帮助鉴定 IBS 的亚型

- 排便次数异常（>3 每天或者 <3 每周）
- 粪便形状异常（波浪状／干硬或者稀薄／水样便）> 粪便的 1/4
- 排便异常（排便窘迫感，排便不尽感）> 排便的 1/4
- 粪便中带有粘膜 >1/4 的粪便
- 腹胀或感到腹部扩张 >1/4 的天数

JOHN A.CRAIG MD
C.Machado M.D.
D. Mascaro
SAUNDERS

图 6-15　肠易激综合征的治疗

肠易激综合征主要影响肠道的功能，可引起痉挛、腹胀、排气、腹泻及便秘等肠功能失调。IBS 又称为结肠痉挛、粘膜性结肠炎、痉挛性结肠炎和神经性胃病。IBS 是由于调节肠活动性（运动功能）和感觉功能的肠道、大脑和 ANS 的相互作用受到干扰而引起的。膳食中增加纤维素可以减轻便秘和腹泻，但会导致更严重的腹胀。聚卡波非类（polycarbophil agents）的药物腹胀的发生率比欧车前（psyllium）类少。

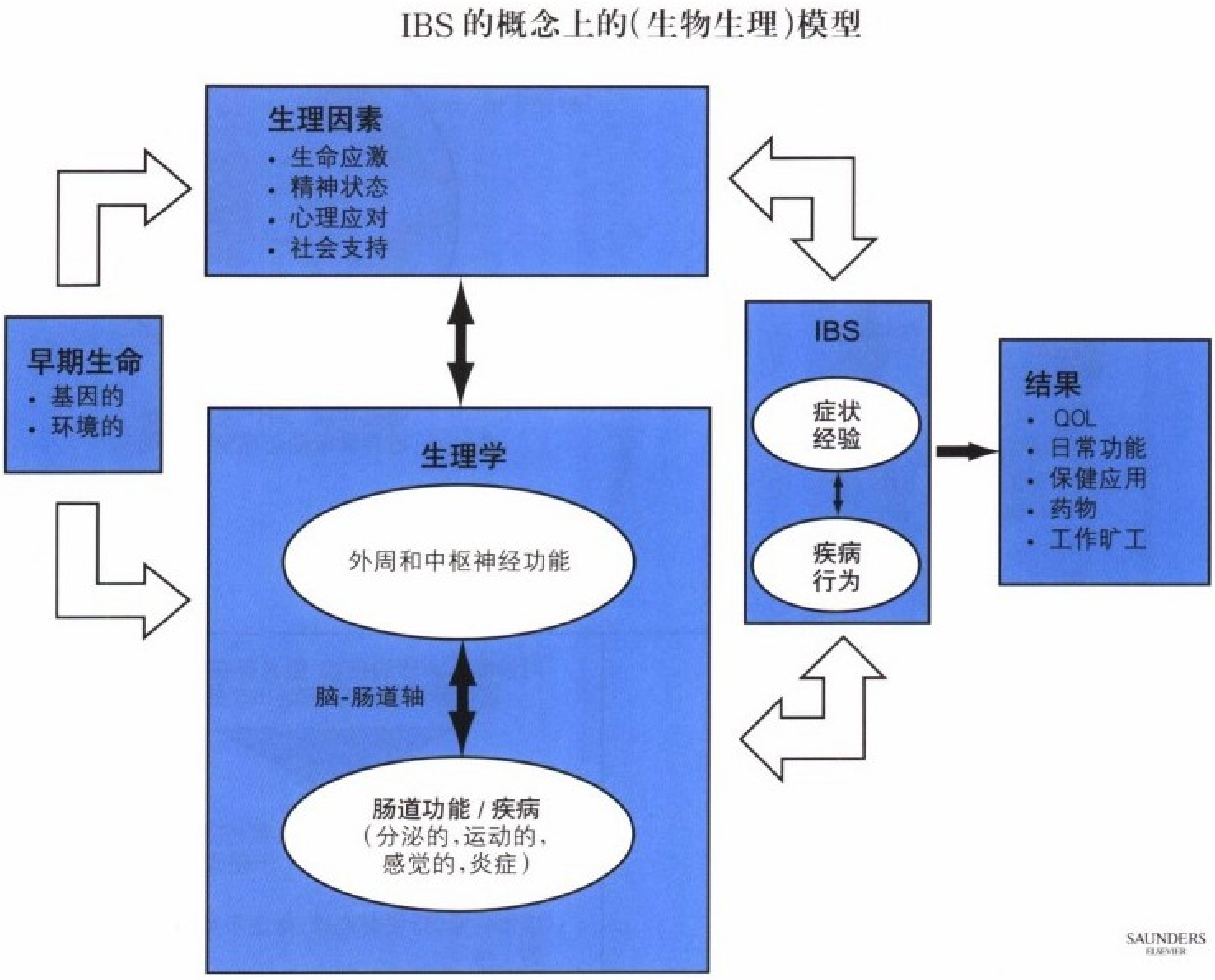


图 6-15　肠易激综合征的治疗(续)

外周麻醉药阿片受体拮抗剂(曲美布汀和非多托嗪) 5-羟色胺受体拮抗剂(替加色罗)和毒蕈碱受体拮抗剂(扎非那新)正在研究中。曲美布汀对 μ、σ、κ 阿片受体具有相同的亲和力。它可刺激小肠运动,但抑制结肠运动。5-羟色胺受体阻断剂抑制小肠的运动;毒蕈碱受体拮抗剂抑制结肠的运动和胃肠道的分泌。CCK 和钙通道阻断剂或许有用。

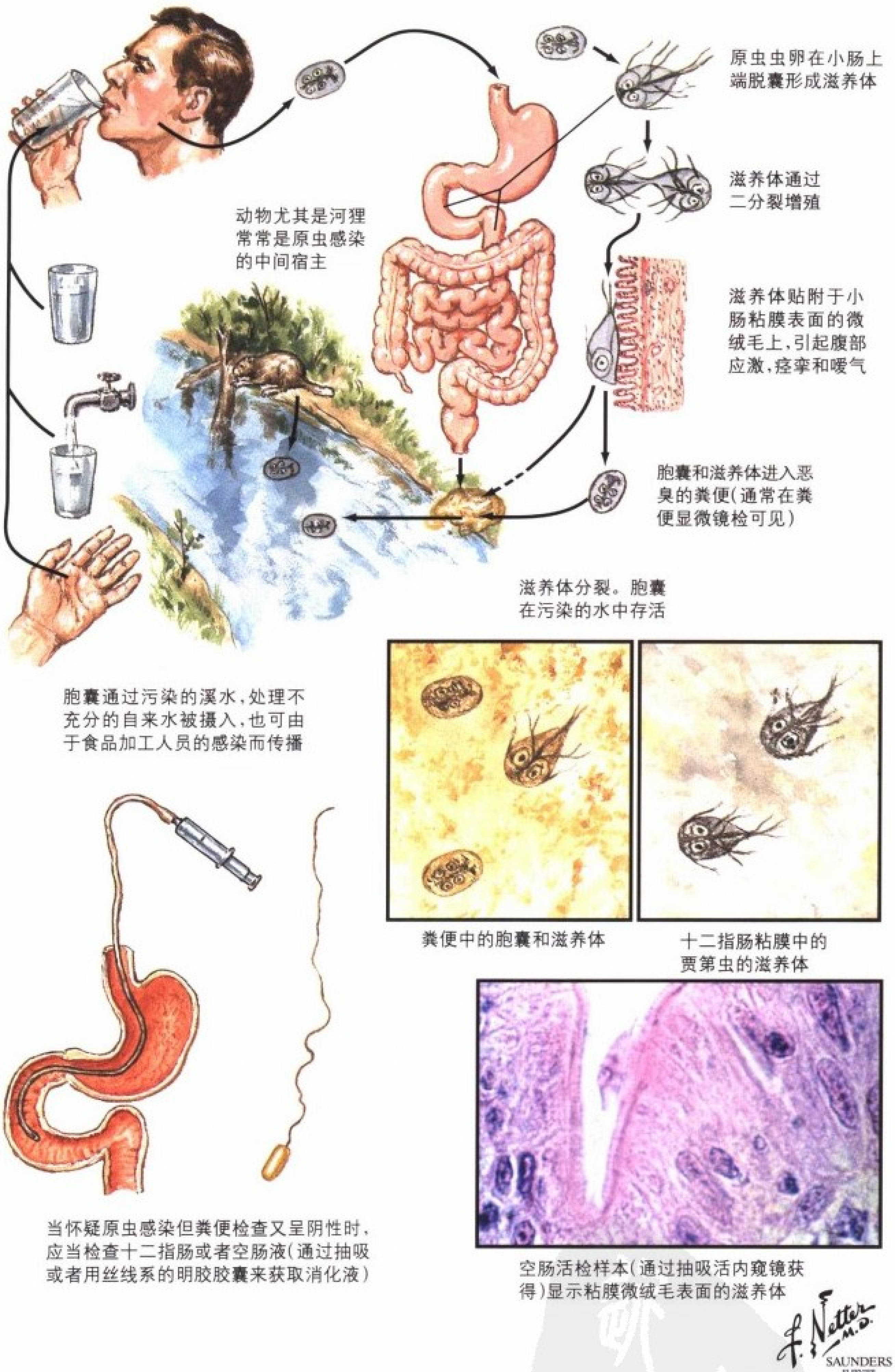


图 6-16　贾第鞭毛虫病 (giardiasis)

在北美，非细菌性腹泻最常见的原因是贾第鞭毛虫病。胞囊是环境中贾第鞭毛虫的存在形式，也是这种原虫有感染能力的阶段。人类摄入胞囊一周内便可出现腹泻。病程通常延续 1 到 2 周，但慢性感染可持续数月到数年。慢性病例不管有无特定的免疫缺陷，治疗都很困难。贾第鞭毛虫病的发病机制未明，有研究人员报道此虫可产生一种毒素，而其他的研究人员未证实毒素的存在。通常甲硝唑对终止原虫的感染非常有效。医生常开一些抗生素，如阿苯达唑、甲硝唑、呋喃唑酮来治疗贾第鞭毛虫病，对于怀孕的妇女也可考虑用巴龙霉素治疗。

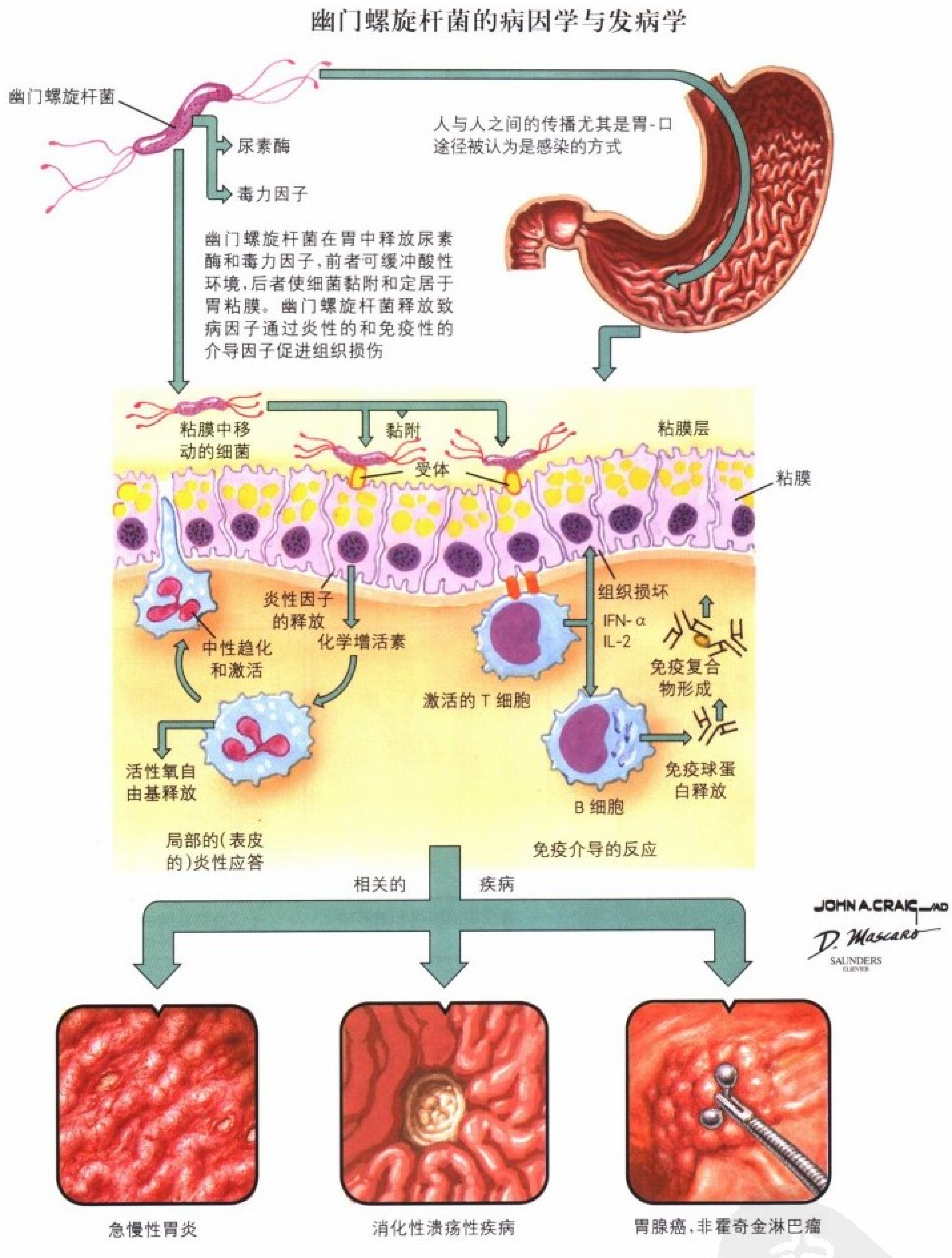


图 6-17 幽门螺旋杆菌感染概述

90%以上的十二指肠溃疡和 80%的胃溃疡是由幽门螺旋杆菌引起的。幽门螺旋杆菌是一种螺旋型的细菌，存在于胃的粘膜层或者黏附于胃的上皮细胞。大约 66%的世界人口有幽门螺旋杆菌感染，它可以引起儿童和成人的慢性持续性和萎缩性胃炎。在 1982 年被发现之前，人们认为辛辣的食物、酸、应激和生活习惯是溃疡病发生的主要原因。大多数的病人接受组胺受体拮抗剂和 PPIs 的长期治疗。这些药物可以减轻溃疡相关的症状和胃粘膜的炎症，但不能根除感染。当抑制胃酸分泌的因素被移除后，大多数幽门螺旋杆菌诱导的溃疡会复发。幽门螺旋杆菌削弱胃对胃酸的防御。可以选用清除幽门螺旋杆菌的药物(抗微生物药)、中和胃酸的药物(抗酸药)和减轻胃酸输出的药物(H_2 受体阻断剂、PPIs)治疗溃疡。

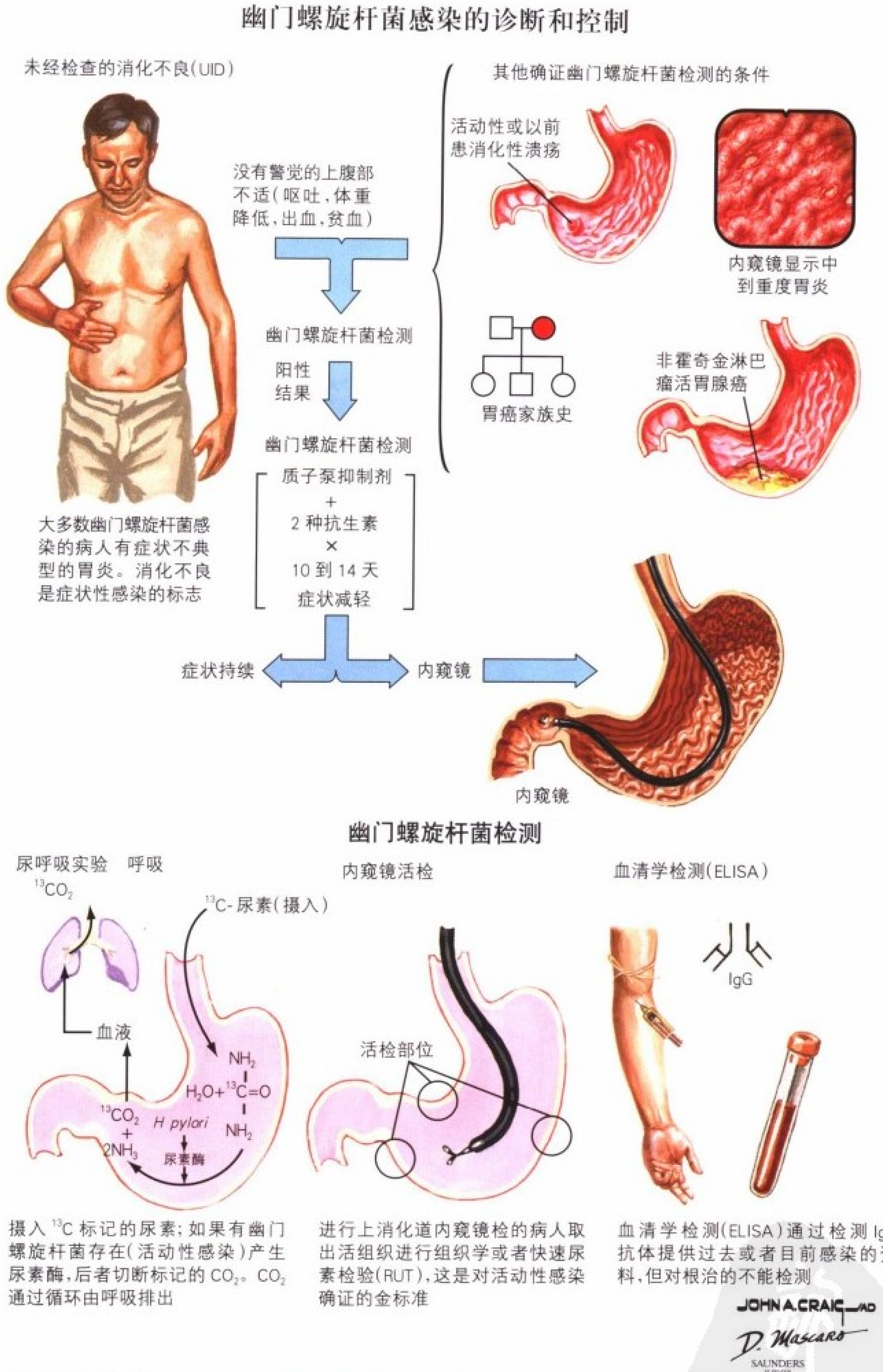


图 6-18 幽门螺旋杆菌感染的治疗

在大多数病人,抗生素能够消除感染、修复炎症粘膜和降低溃疡的复发率。由于幽门螺旋杆菌对抗生素可产生耐药性,完全清除幽门螺旋杆菌是很困难的。抗生素通常与 PPIs 和/或含铋的复合物共同服用,铋剂也有抗幽门螺旋杆菌的作用。对幽门螺旋杆菌感染的治疗包括用 1 到 2 种抗生素加上雷尼替丁(ranitidine)、枸橼酸铋(bismuth citrate)、次水杨酸铋(bismuth subsalicylate)或者 PPI 治疗 2 周。抗生素可用阿莫西林(amoxicillin)、四环素(tetracycline)(禁用于 12 岁以下儿童)、甲硝唑、克拉霉素(clarithromycin)。采用 H_2 受体拮抗剂或 PPI 抑制胃酸并联合用抗生素可减轻溃疡相关的症状(如腹痛、恶心),治愈胃粘膜的炎症并增加抗生素对胃粘膜表面的幽门螺旋杆菌的杀伤力。通常的药物联用方式是:PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素或者 PPI + 甲硝唑 + 四环素 + 次水杨酸铋。

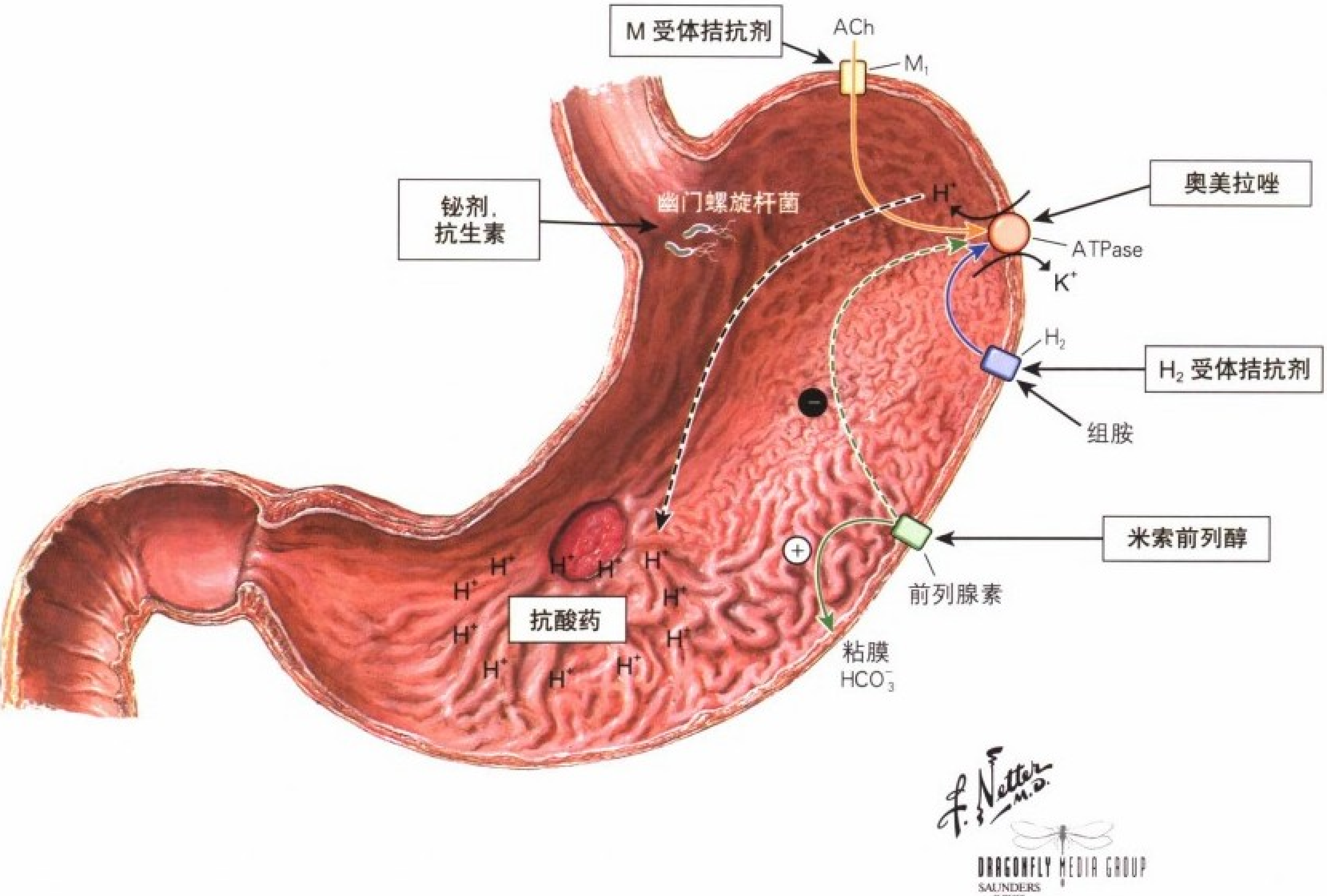


图 6-19　消化性溃疡的治疗

通常应用抗酸药、PPIs、H_2 受体阻断剂、毒蕈碱受体拮抗剂(M 受体阻断剂)和米索前列醇(misoprostol)(前列腺素 E_2 的衍生物)来治疗。PPIs,例如奥美拉唑(omeprazole)可不可逆地结合和灭活质子泵(H^+-K^+ ATPase)以阻断胃酸的分泌直到新的质子泵生成。抗酸药在 pH3.3 左右中和 90%的胃酸。组胺通过 H_2 受体刺激胃酸的分泌,因此阻断 H_2 受体的药物如西米替丁(cimetidine)、雷米替丁降低胃酸水平。通常的副反应是过敏反应,干扰肝脏细胞色素 P450 系统的 I 相氧化代谢和阳痿(尤以服用西米替丁多见)。米索前列醇刺激粘液的分泌以保护胃肠道的内皮细胞免受高酸的损伤。具有细胞保护作用的硫糖铝(sucralfate)(蔗糖-硫酸-铝的氢氧化物)刺激碳酸氢盐、粘液和前列腺素的分泌。ACh 激动 M 受体刺激胃酸分泌,M_1 受体阻断剂如莨菪碱(hyoscyamine)阻断这一作用并减少胃肠道酸的水平。

消化性反流性疾病(食管炎和食管狭窄)

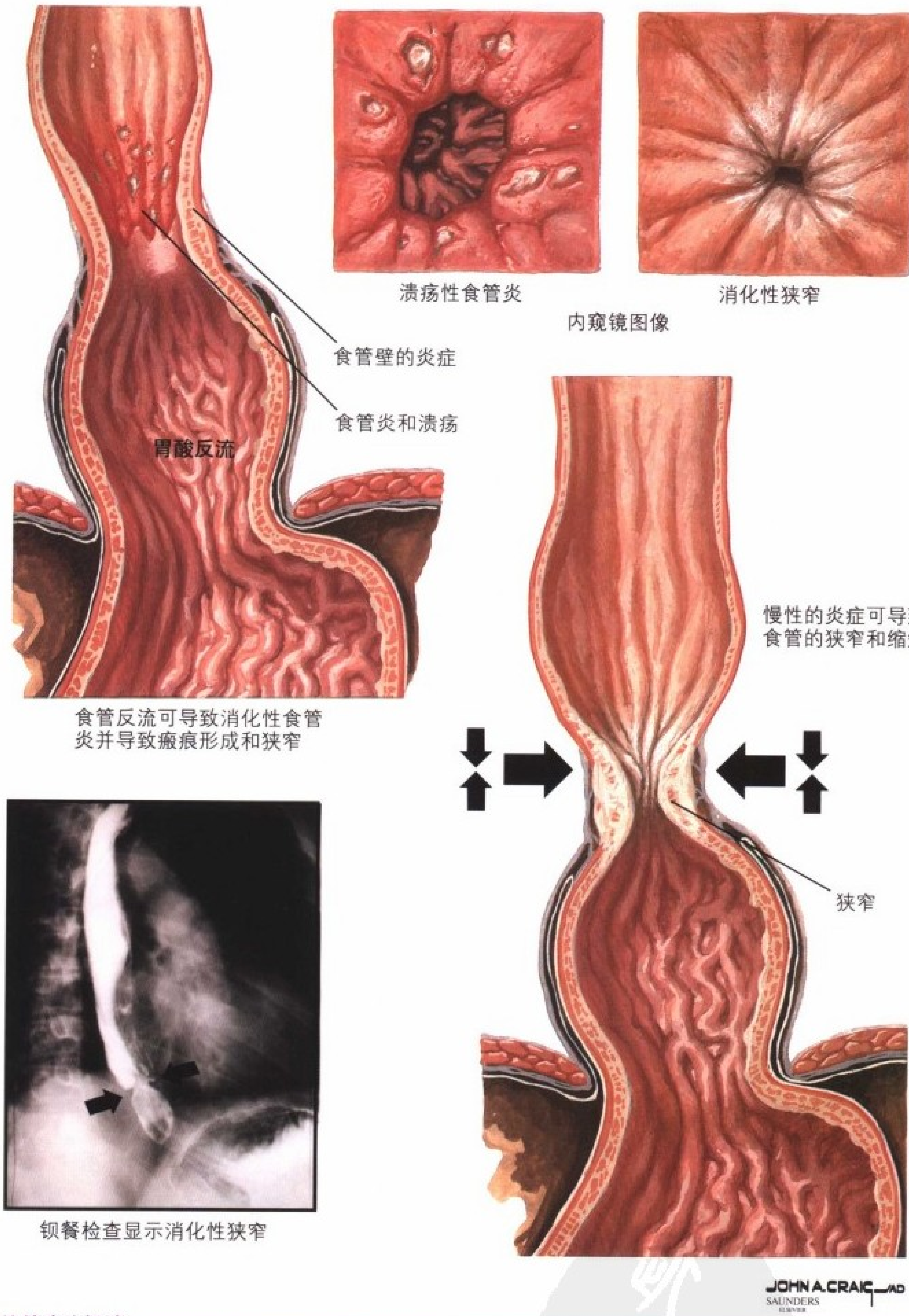


图 6-20　胃肠道反流性疾病概述

发生 GERD(胃食管反流性疾病)时,胃酸从胃部反流回到食管,这称为反流。食管通过蠕动将吞咽的食物移动到胃,当食管的肌肉不能阻止胃酸倒流时,反流就发生了。食物中的淀粉、脂肪、蛋白质在盐酸和消化酶(胃蛋白酶)的作用下分解,胃粘膜层保护胃不受胃酸和酶的损伤,但是食管粘膜对这些物质的抵抗力差。GERD 症状通常是短期的和不经常的,但大约 20%的病例是慢性的。胃酸刺激食管引起炎症时,便发生食管炎。大面积的食管损伤引起腐蚀性食管炎。GERD 症状可不发生食管的炎症和损伤的体征(非腐蚀性食管炎, NERD),但是一些病人有 GRED 的症状(胸骨后烧心感)。接近内皮细胞的神经受到酸的作用时,便产生疼痛。

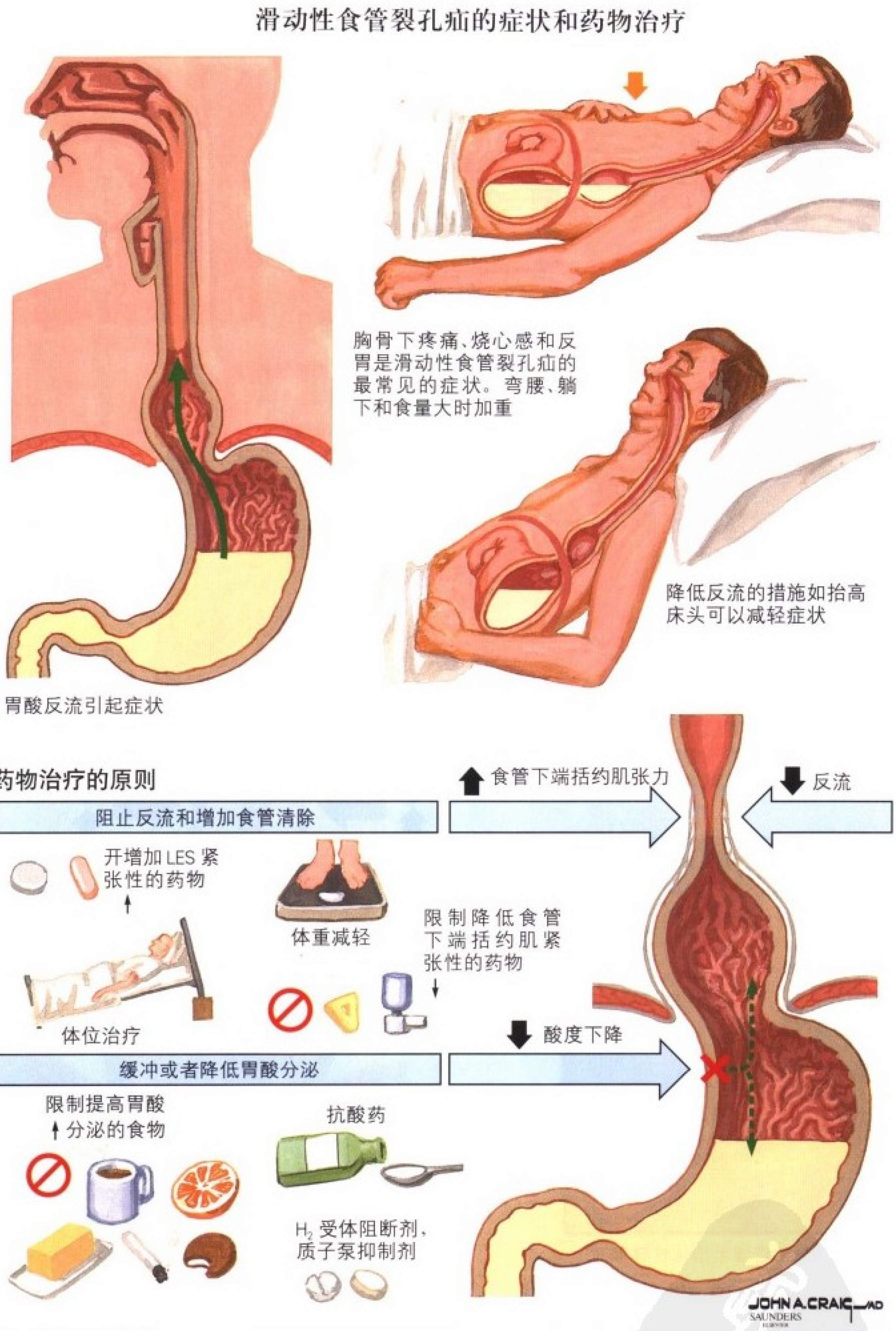


图 6-21　胃肠道反流性疾病的治疗

质子泵抑制剂通过阻断质子泵排 H^+ 来减少胃酸的反流。已经应用的标准药物是奥美拉唑。新的口服的 PPI 包括兰索拉唑(lansoprazole)、艾美拉唑(esomeprazole)和雷贝拉唑(rabeprazole)，但是他们不能治疗反流。尽管药物可以完全缓解症状，但是在停药数月内反流常复发，慢性的病人需要终身治疗。COX-2 抑制剂塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)和伐地考昔(valdecoxib)降低炎症和疼痛的方式与阿司匹林和布洛芬(ibuprofen)相似。不同于阿司匹林的阻断 COX-1，这些药物阻断 COX-2 的活性。这一作用很重要，因为 COX-1 是结构性表达(基因的表达不受分子条件的影响)而 COX-2 是诱导性表达(表达受分子条件如炎症或者感染的影响而变化)。与阿司匹林相比，人们希望 COX-2 阻断剂引起更少的消化性溃疡和出血。

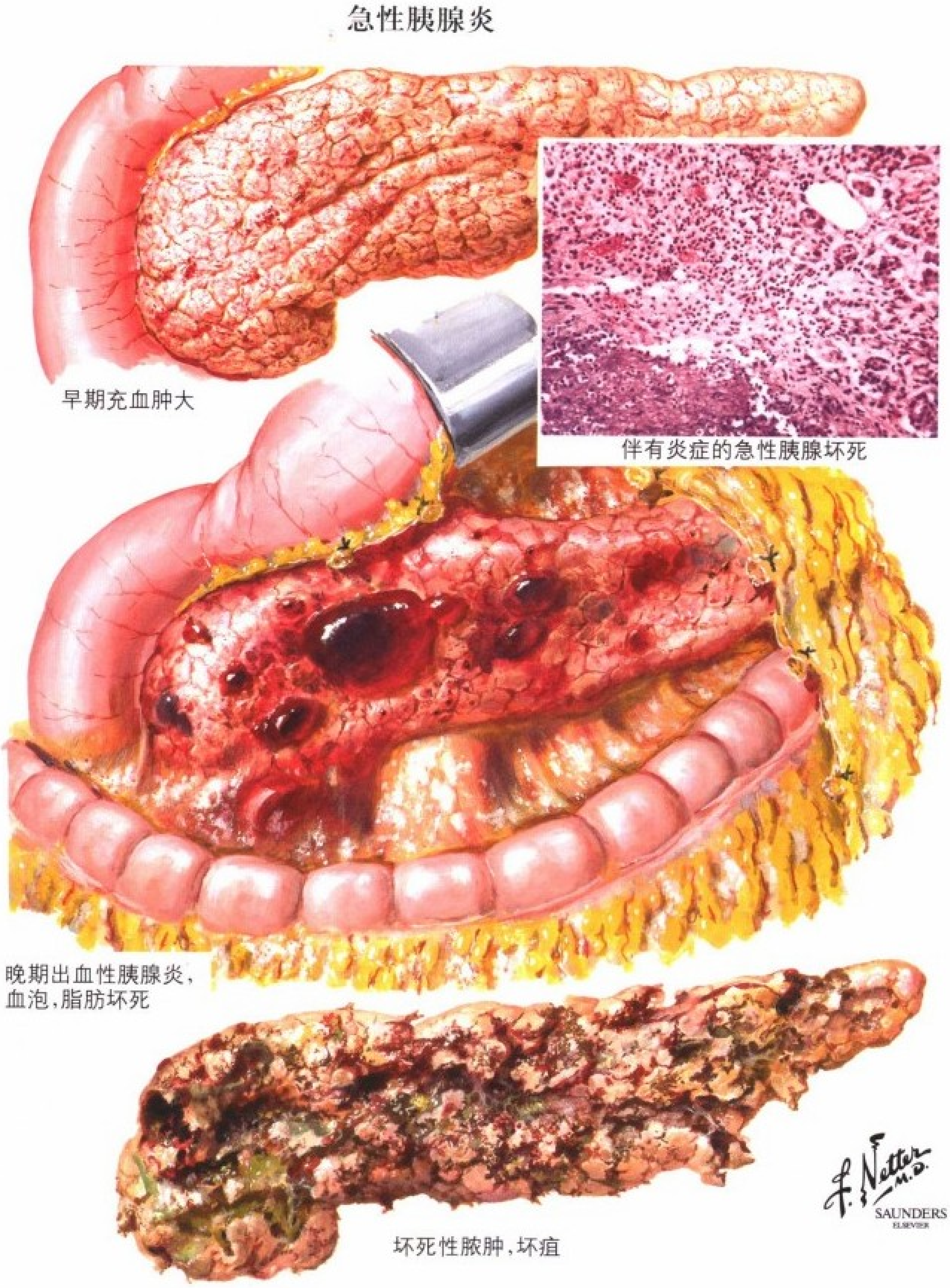


图 6-22　胰腺炎的治疗

胰腺分泌消化脂肪、蛋白质和糖类的酶进入小肠，分泌胰岛素和糖原到血液调节血糖。胰腺炎是胰腺的急性或慢性炎症。急性胰腺炎是由胆结石或酗酒而引起的，起病急骤，常伴呼吸困难和缺氧。急性胰腺炎的治疗措施包括静脉输液、供氧、抗生素（如亚胺培南）或者手术。由于消化酶破坏和攻击胰腺组织而引起的慢性胰腺炎，如这种损伤持续发生，慢性胰腺炎会继续发展。

慢性（复发性）胰腺炎

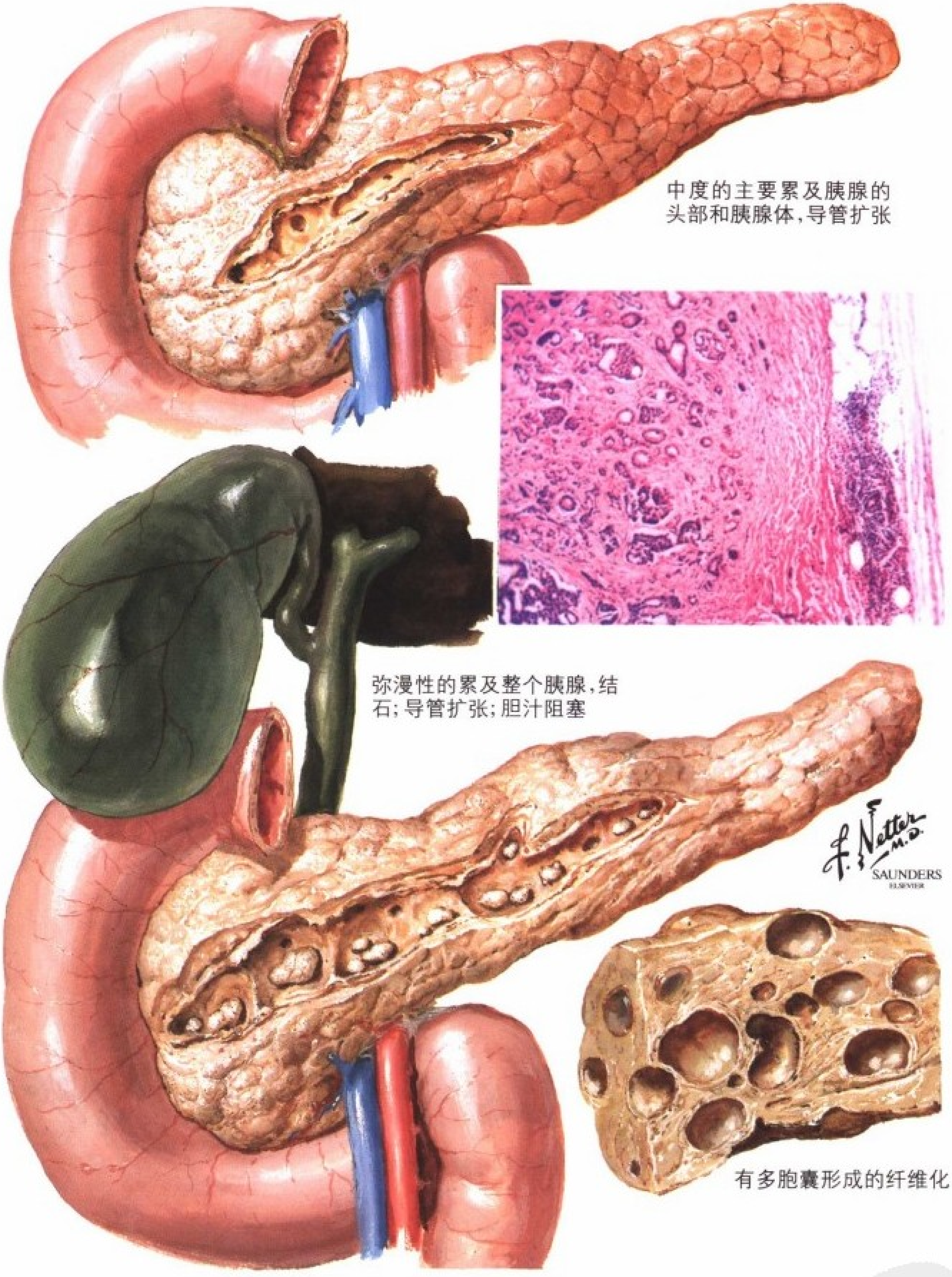


图 6-22　胰腺炎的治疗（续）

长期的酗酒是常见的原因，但是慢性胰腺炎也可以在仅仅一次急性发作后转成慢性，尤其是那些有胰腺导管损伤、胆囊纤维化、高钙血症或者高脂血症的病人。慢性胰腺炎的治疗包括应用抗生素、高糖低脂饮食和补充胰腺蛋白酶。

胆 结 石
胆结石的病理特征

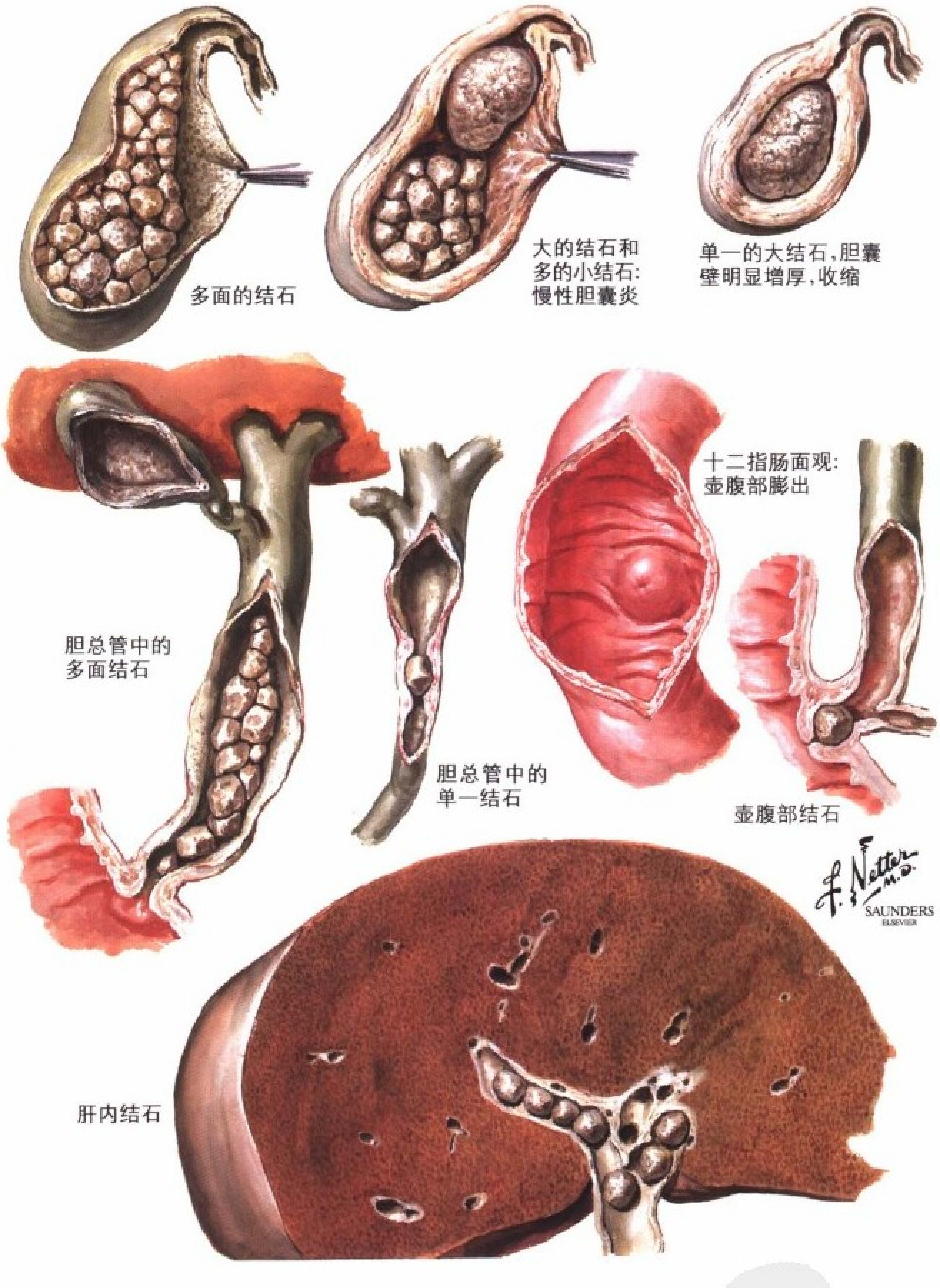


图 6-23 胆结石的病理特征

由胆红素和胆固醇形成的结晶可在胆囊中形成结石。有的结石太小,肉眼看不见(胆汁淤积),大的结石可达高尔夫球那么大。有一个也可有数百个结石,出现胆结石称为胆结石症。胆石阻塞由胆囊通向胆总管的胆管可引起疼痛(胆绞痛)、感染和炎症(胆囊炎)。美国人口的 10%到 15%患有胆石性疾病,但是只有 1%到 3%的在特定一年中有症状。妇女,尤其是怀孕的妇女患胆结石的风险增加,因为雌激素刺激肝脏将更多的胆固醇从血液中转移到胆汁。胆结石的治疗只有在特殊的条件下如病人条件不允许手术和胆固醇结石时,采用非手术的保守方法,即避免食用含脂肪的食物。非手术治疗后,结石通常会再形成。

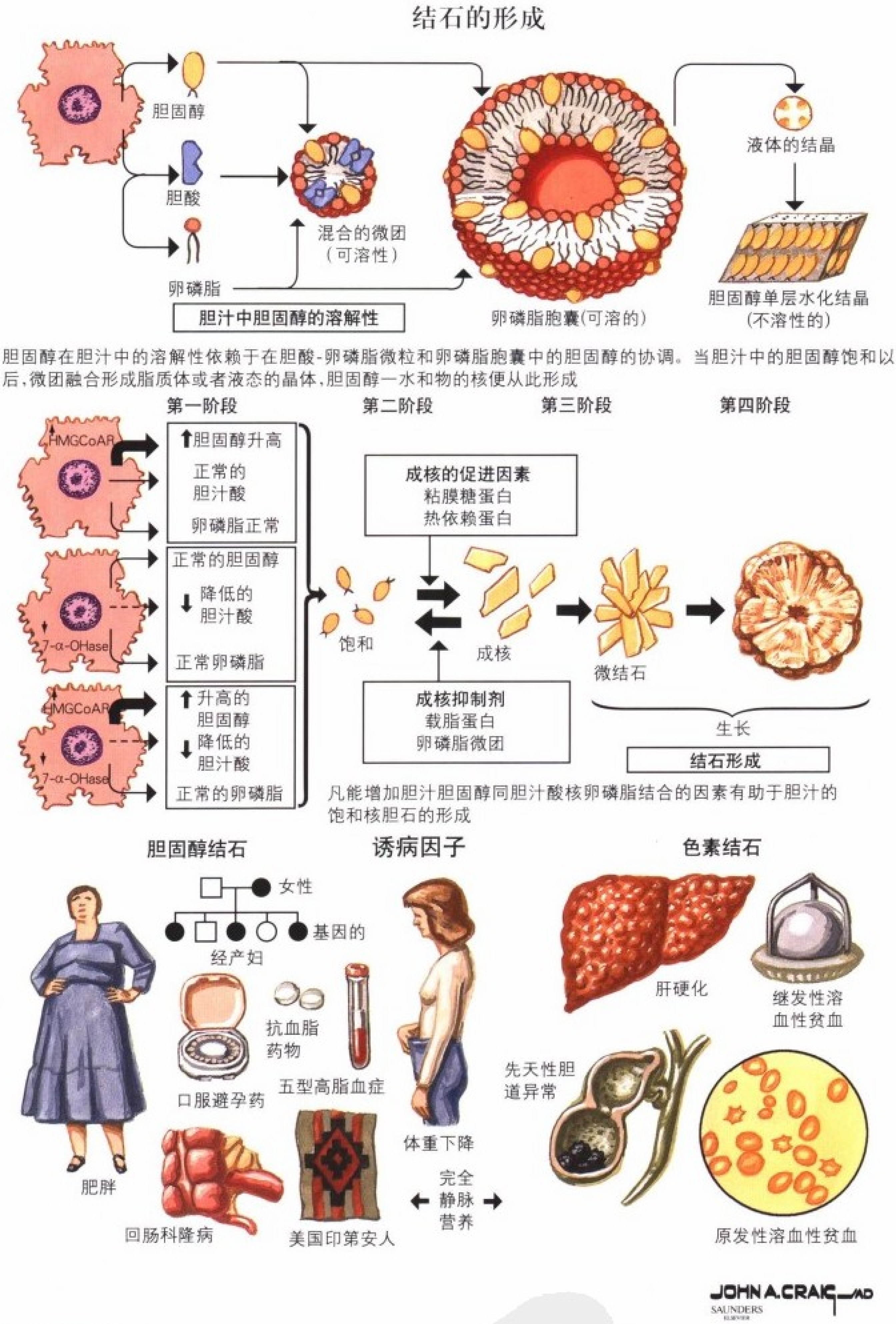


图 6-24　胆石的病因学和治疗

应用从胆汁酸中合成的药物溶解胆石的疗法称为溶石治疗。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)和鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid)对小的结石效果最好。在结石完全溶解之前，可能需要数月的治疗。两种药物都可引起轻度的腹泻，鹅脱氧胆酸可引起血胆固醇升高和转氨酶(肝脏中的一种酶)的活性增高。直接溶石治疗是采取将药物直接注射入胆囊溶解结石的实验性方法。甲基叔丁基醚(methyl tert-butyl ether)能在1~3天内溶解一些结石，但是应用时要小心，因为它可致炎，是一种麻醉性毒药。体外冲击波碎石术(extracorporeal shock wave lithotripsy，ESWL)是利用冲击波将结石打碎成小块，使其能够通过胆管而排出，不阻塞胆管。体外冲击波碎石的成功率未知，并且治疗后常常诱发胆绞痛(剧痛)。

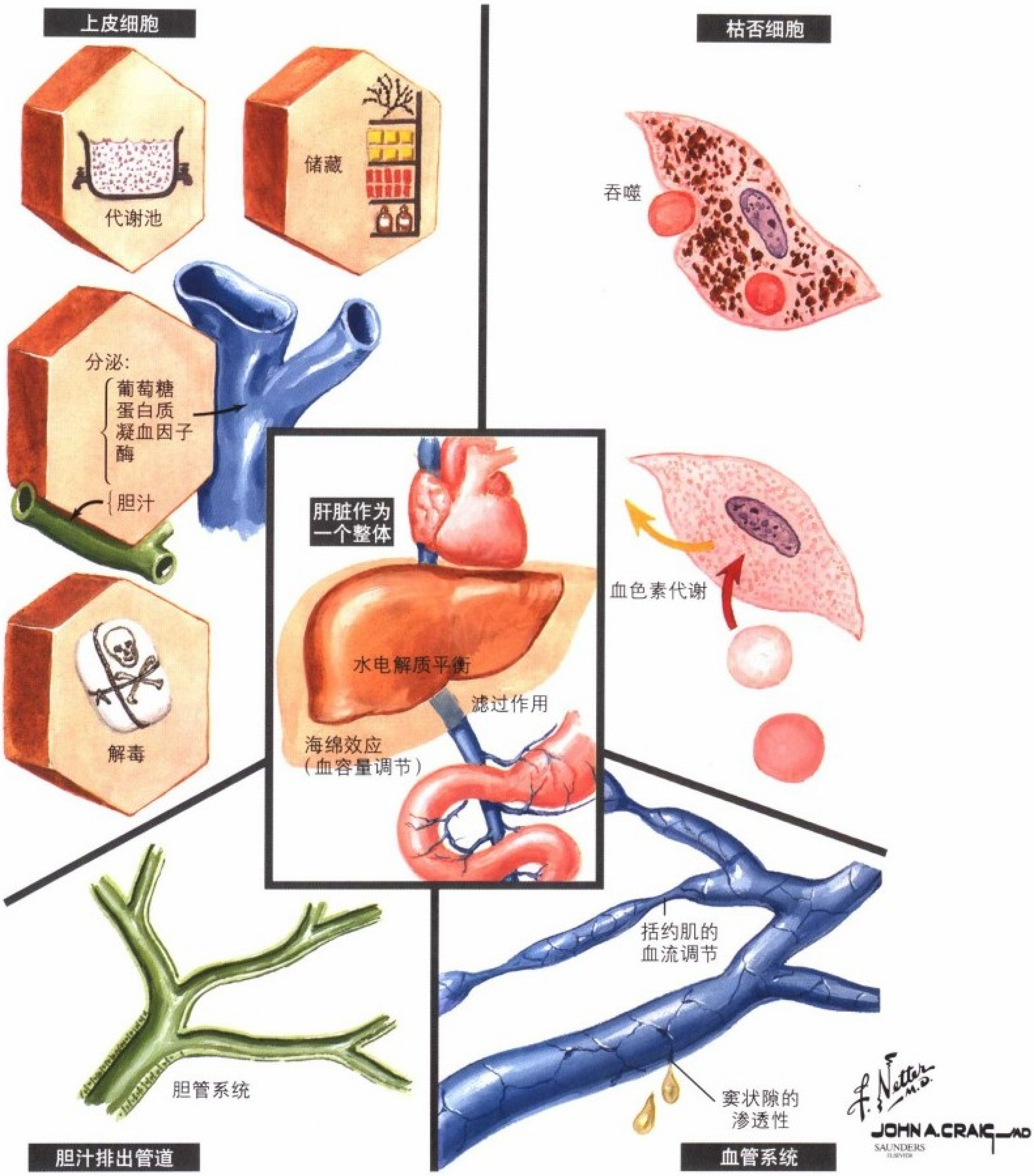


图 6-25 肝脏的功能

肝脏合成、调节、储存和分泌胃肠道利用的物质。胆汁是肝脏合成的主要的消化性物质。就餐时，肝细胞分泌胆汁并通过肝导管进入小肠，发挥切断脂肪分子作用。在就餐的间隔期，胆囊储存胆汁。胆汁是肝脏用来移除毒素的废物处置系统。肝脏在调节血糖方面起主要作用。肝脏也合成、溶解和储存氨基酸、蛋白质和脂肪，还有几种重要的维生素（B_{12} 和 A）。肝脏处理细胞废物和分解毒性物质如乙醇（处置经过胆囊）。由于肝脏清除毒素，所以肝细胞与血管的肝血窦及胆管有良好的接触。肝脏由于能够再生使其是独一无二的，但是这种再生能力无法应付肝的广泛性损伤。

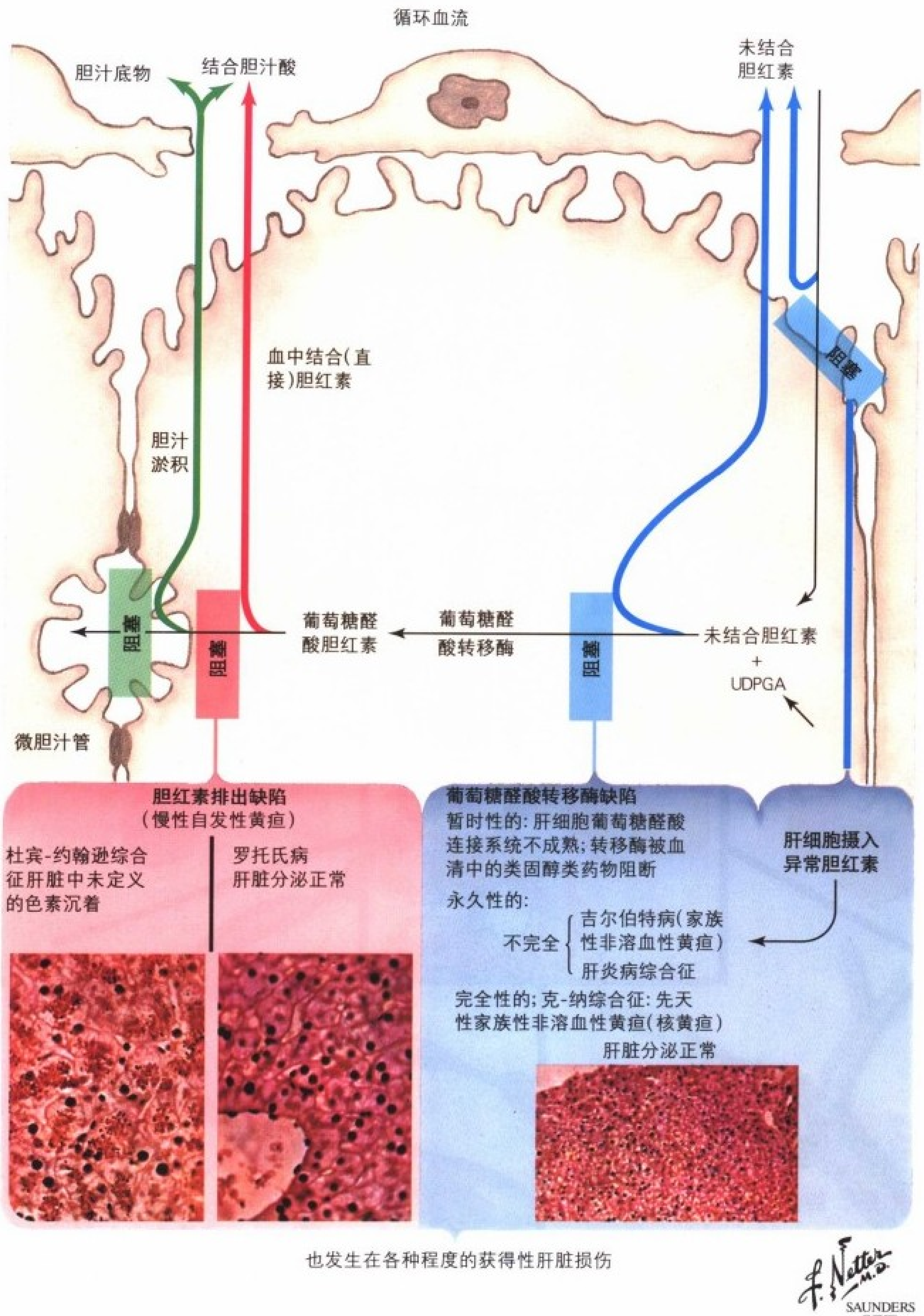
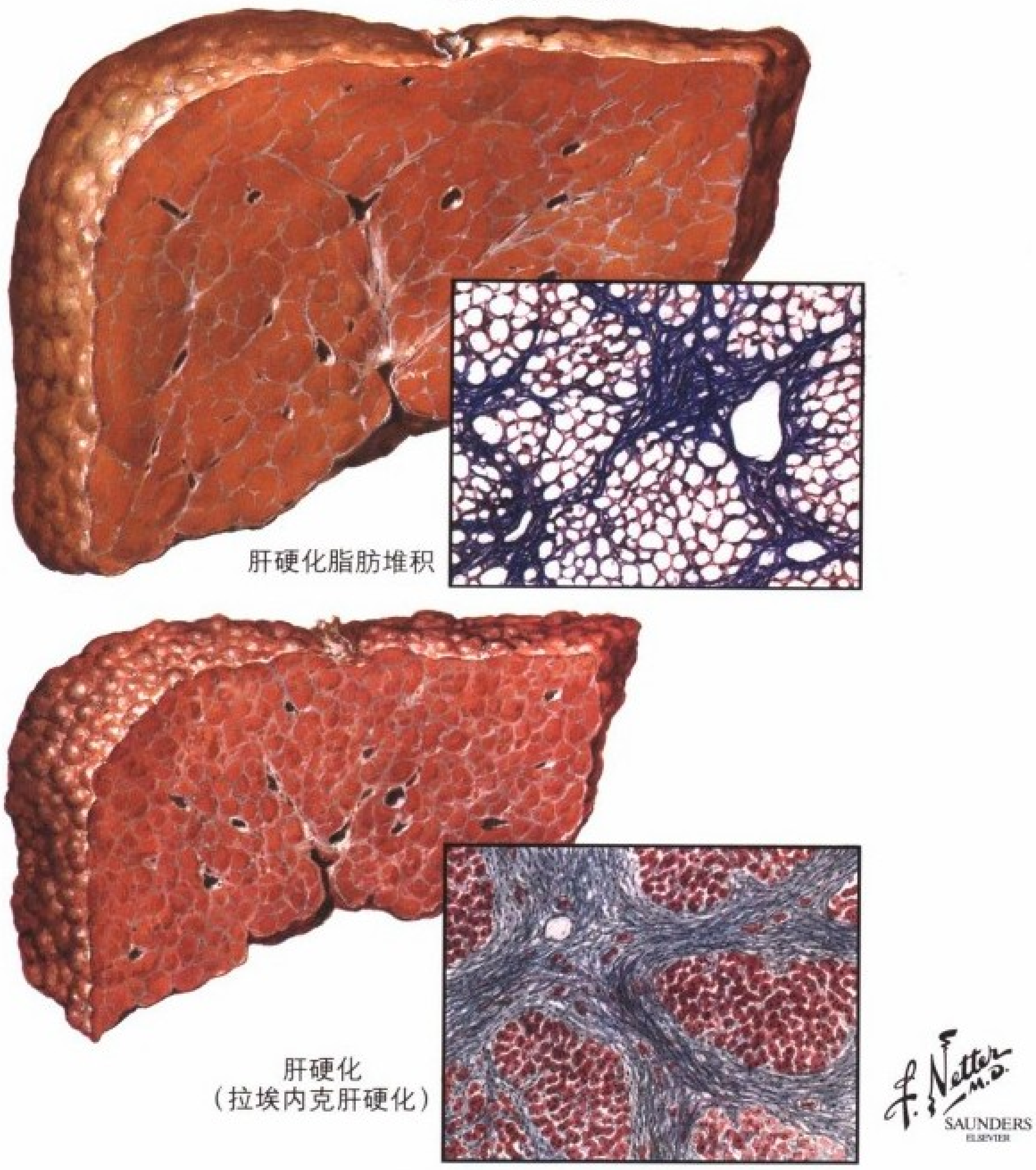


图 6-26　胆红素的分泌与排泄

特定肝细胞分泌的结合和未结合胆红素是血红蛋白的降解产物。肝细胞清除胆红素，将胆红素与葡萄糖醛酸结合并将其排入胆汁。肠道细菌将结合(直接)胆红素转换成尿胆素原，后者返回肝脏、胆汁或被肾脏排出。胆红素分析用于检测肝脏或者胆囊功能是否有损伤。当肝脏有疾病或者胆管阻塞，血液中的红细胞破坏太快而肝脏不能及时处理时会发生黄疸(jaundice)。胆红素相关的综合征包括引起直接胆红素水平升高的Ⅱ型克-纳综合征(Crigler-Najjar)。这些病人可活到老年并且没有发生核黄疸(脑损伤)的危险。吉尔伯特综合征(Gillbert syndrome)是一良性疾病，并不增加患病率和病死率。患病病人通常没有高胆红素血症的并发症。苯巴比妥被用来治疗高胆红素水平，其作用机制被认为是诱导肝代谢酶。

中间隔肝硬化



内窥镜下食管静脉曲张（近期出血的征象）

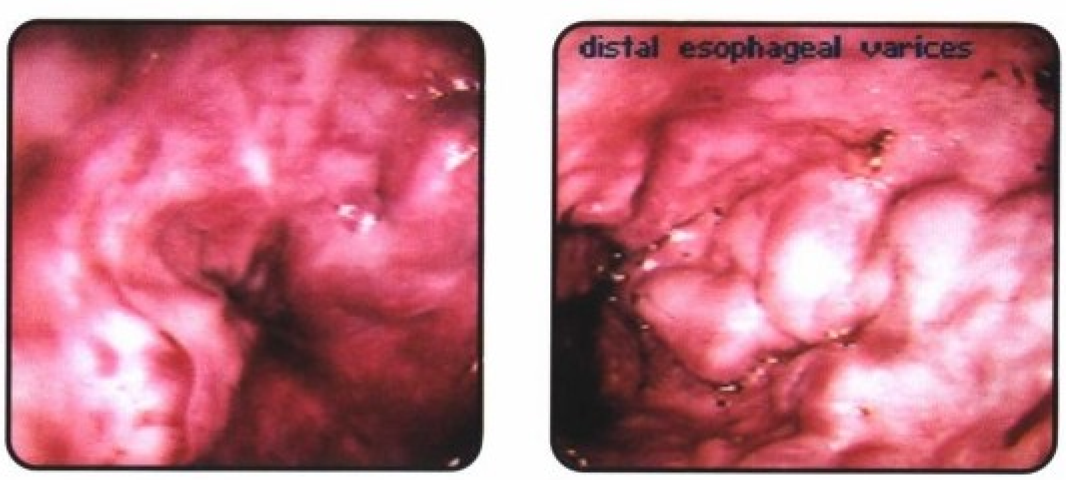
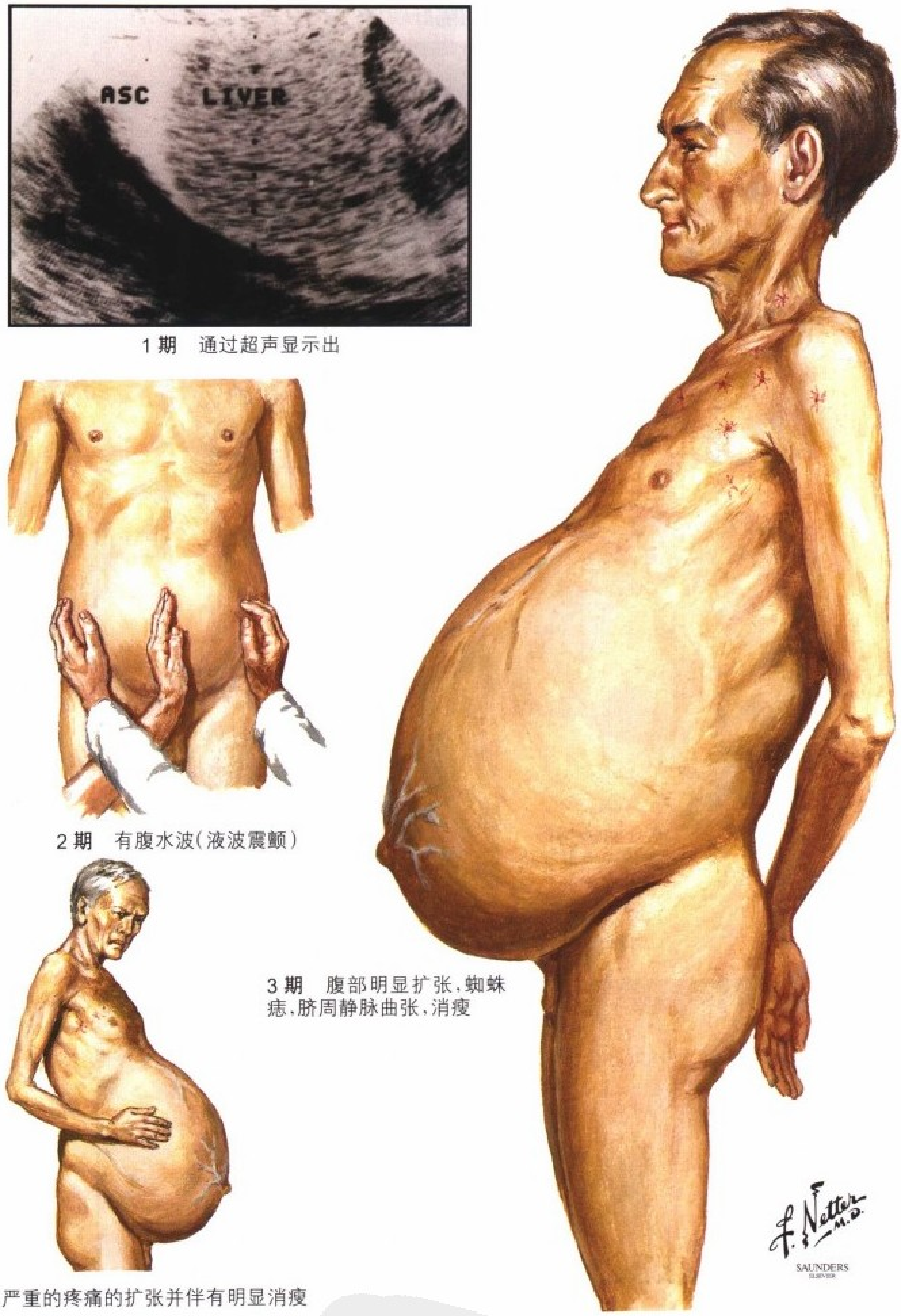


图 6-27　肝硬化

在肝硬化中，肝脏中广泛分布的结节与纤维结合扭曲了正常的肝脏结构，干扰血流通过。肝硬化也使得肝脏不能进行正常的生物化学的反应，其最常见的病因是酒精性肝疾病。其他的原因包括慢性病毒性肝炎（BCD）、慢性自身免疫性肝炎、遗传性代谢性疾病（血色素沉着病、威尔逊病）、胆管性疾病、慢性充血性心力衰竭、寄生虫感染（血吸虫病）和长期的暴露于毒物或者药物。肝硬化不可逆转，但是治疗潜在的肝脏疾病会延缓其进程。停止酒精摄入阻止酒精性肝硬化的发展；停止使用肝毒性的药物和去除环境的毒素也能阻止肝硬化的发展。干扰素被用来治疗 B 和 C 型的病毒性肝炎，泼尼松（prednisone）和硫唑嘌呤（azathioprine）用于治疗自身免疫性肝炎。熊去氧胆酸对原发性的胆汁性肝硬化或许有帮助。



1期　通过超声显示出

2期　有腹水波(液波震颤)

3期　腹部明显扩张，蜘蛛痣，脐周静脉曲张，消瘦

4期　严重的疼痛的扩张并伴有明显消瘦

图 6-28　腹水

腹水是腹腔内体液的异常的积聚。形成腹水的原因很多，癌症、肾脏、心脏和胰腺的疾病都可引起，但是最常见的原因是肝脏疾病。潜在的疾患需要治疗，如卧床休息以改善肾脏功能，降低钠和液体的摄入以减少血容量。可以应用的利尿药包括保钾利尿药如安体舒通(spironolactone)、阿米洛利(amiloride)和氨苯蝶定(triamterene)。安体舒通阻断肾脏集合管的醛固酮(aldosterone)受体，阻断醛固酮引发的钠重吸收和钾丢失。

腹水形成的病理生理学

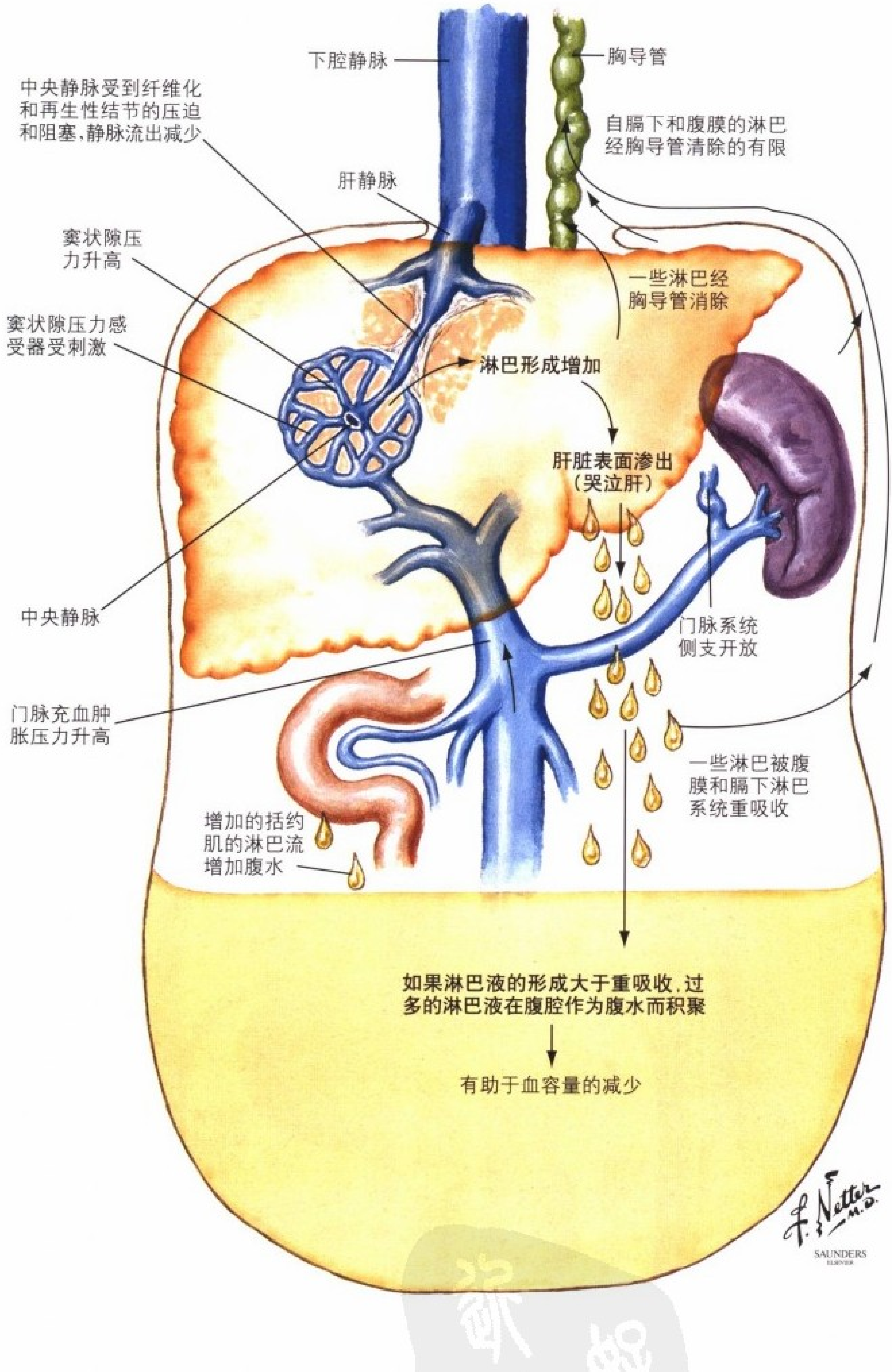


图 6-28　腹水（续）

氨苯蝶啶和阿米洛利通过阻断钠通道，抑制钠重吸收而间接地拮抗醛固酮的作用。如果保钾利尿剂无效的话可以应用更强的利尿剂如攀利尿剂如布美他尼（bumetanide）、呋塞米（furosemide）、托塞米（torsemide））和噻嗪类（氢氯噻嗪 hydrochlorothiazide），但是这些药物可能引起低钾血症，低血容量（休克）和高尿酸血症（和痛风）。

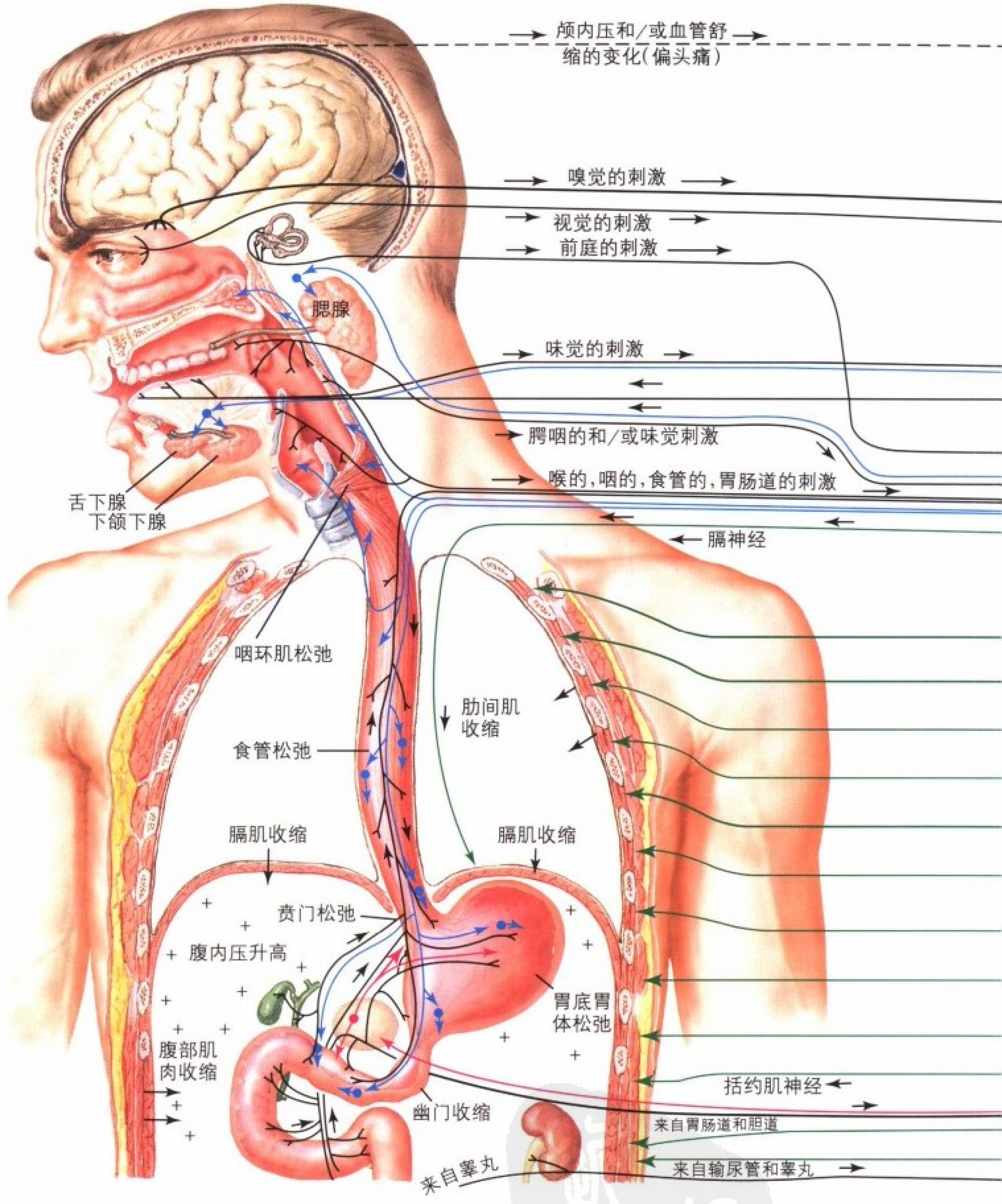


图 6-29　呕吐生理学

呕吐是未消化的食物从口内排出的过程。恶心是呕吐的前奏，是想要呕吐的感觉。过敏、食物、抗癌药物(如顺铂)、肝炎、应激和怀孕都可引起呕吐。呕吐中枢定位于髓质，位于第四脑室顶部的极后区之内的催吐化学感受区(chemoreceptor trigger zone，CTZ)对化学物质非常敏感。CTZ处的血脑屏障发育很差，血液循环中的催吐药容易到达。

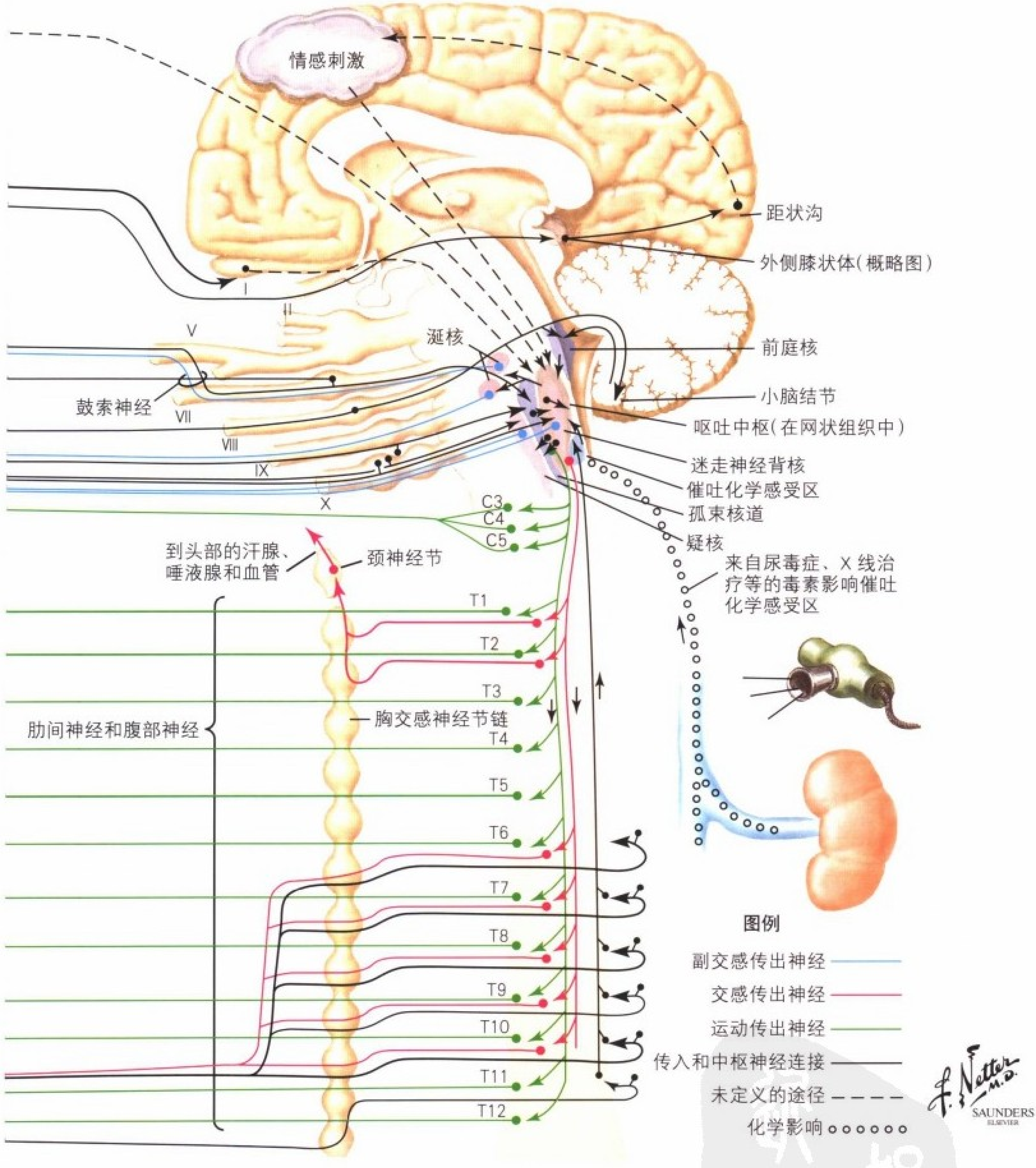


图 6-29 呕吐生理学(续)

位于延髓外侧网状结构的背外侧缘(包括孤束核、小细胞性网状结构和内脏躯体运动核)的呕吐中枢整合呕吐反应。呕吐中枢从胃肠道的迷走神经感觉末梢、前庭核、孤束核、大脑皮层的高级中心(对恶心诱发的呕吐)、CTZ 和颅内的压力感受器获得兴奋输入。

呕吐

有时候对于儿童摄入毒物，可在毒物治疗中心的指导下采用吐根催吐糖浆诱发呕吐，这可在家中进行。但现在在医院中处理毒物中毒已经不再使用这一方法



介导呕吐的受体，递质和药物

结构	受体	激动剂	拮抗剂
极后区	D_2	去水吗啡 L-多巴	抗多巴胺能药物
CTZ			
前庭核	M，H_1	拟胆碱能药	茶苯海明
孤束核		组胺	阿托品
呕吐中枢	M	拟胆碱能药如毒扁豆碱	阿托品
迷走神经末梢	5-HT_3	5-羟色胺	昂丹司琼，格拉司琼

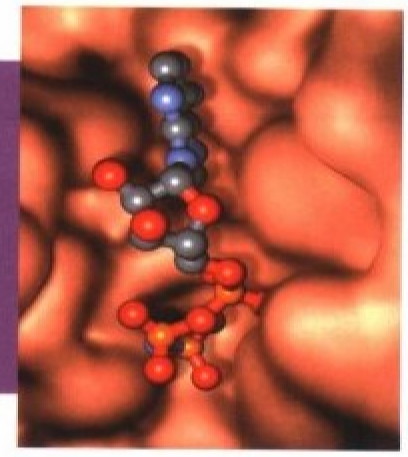
图 6-30 抗呕吐药物

抗呕吐药物有数种类型。H_1 受体拮抗剂（例如茶苯海明、利嗪类、苯海拉明、羟嗪）阻断中脑的 H_1 受体而减轻组胺诱导的呕吐。绝大多数的 H_1 阻断剂有抗胆碱能的副作用，还有嗜睡和共济失调。新的组胺阻断剂由于不能透过血脑屏障而无效。多巴胺拮抗剂（如甲氧氯普胺、多潘立酮、氯丙嗪、氟哌利多）通常被用作抗精神病药物，但可以通过阻断极后区和 CTZ 的 D_2 受体而抑制呕吐。苯二氮䓬类（如安定、劳拉西泮）对癌症治疗前的可预料的恶心和呕吐很有效，它们也用于前庭功能失调（头昏、眩晕、眼球震颤）。M 受体拮抗剂也可以用（东莨菪碱现在已经不用了）。这些药物通过阻断前庭核的 M_1 受体而缓解呕吐。

（陈修平 译 杜冠华 校）

第七章

呼吸系统疾病用药



概述

呼吸是人体细胞和外界环境进行氧气和二氧化碳交换的复杂生理过程，由多个连续的生理活动组成。呼吸系统的主要结构包括鼻腔、喉、咽、气管、肺。肺部包含支气管，支气管进一步分支形成更细的支气管，最后形成肺泡为终端。呼吸系统有四种主要功能：(1) 气体交换（氧气和二氧化碳）；(2) 发声，由气流通过声带而形成；(3) 咳嗽；(4) 排尿、排便和分娩时形成腹压。

细胞呼吸过程要求吸入氧气并排出过量的有毒废气二氧化碳，气体交换过程则通过不断吸入氧气和排出二氧化碳为细胞呼吸提供支持。吸气过程中，呼吸肌收缩使肺扩张、肺泡压减小、空气进入肺部；呼气过程中，肺被压缩、肺泡压升高、从而使富含二氧化碳的气体排出体外。神经冲动每 3 到 5 秒激发一次呼吸过程，气体通过一系列通道出入肺部，从而实现肺部和血液间的气体交换，称为外呼吸。血液运输气体出入组织、细胞。血液和组织、细胞间的气体交换称为内呼吸。细胞则利用氧气行使其特定的功能，如细胞代谢或细胞呼吸。

细胞呼吸过程受呼吸系统疾病的影响。常见的呼吸系统疾病包括哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD，包括肺气肿和慢性支气管炎)、急性支气管炎、呼吸困难和肺炎。治疗呼吸系统疾病的药物主要通过逆转组胺（机体暴露于过敏原时释放的内源性活性物质）的效应或舒张支气管平滑肌而扩张支气管，从而达到治疗目的。

哮喘主要涉及呼吸道异常收缩和粘液的过度分泌，其特征为呼吸困难、咳嗽和喘鸣。抗原、冷空气、病毒感染、细菌感染和运动等多种因素都可诱使哮喘发作。用于治疗哮喘的药物主要有抗 IgE 抗体、肥大细胞脱颗粒阻断剂、平滑肌松弛剂和抗炎药物。

肺气肿由肺泡壁坍陷而引起，可导致肺泡表面积减小，从而使气体交换和细胞呼吸受损。急性支气管炎由支气管通道炎症所致，常引发类似哮喘的症状。慢性支气管炎则以支气管内粘液持续过度分泌为特征，其典型表现为咳嗽、呼吸短促和肺损伤。COPD 的治疗药物包括短效 β_2 受体激动剂和支气管扩张药。

肺炎是导致肺组织萎陷的急性肺部炎症，只有在细菌感染而引起肺炎时才适合采用抗生素治疗。

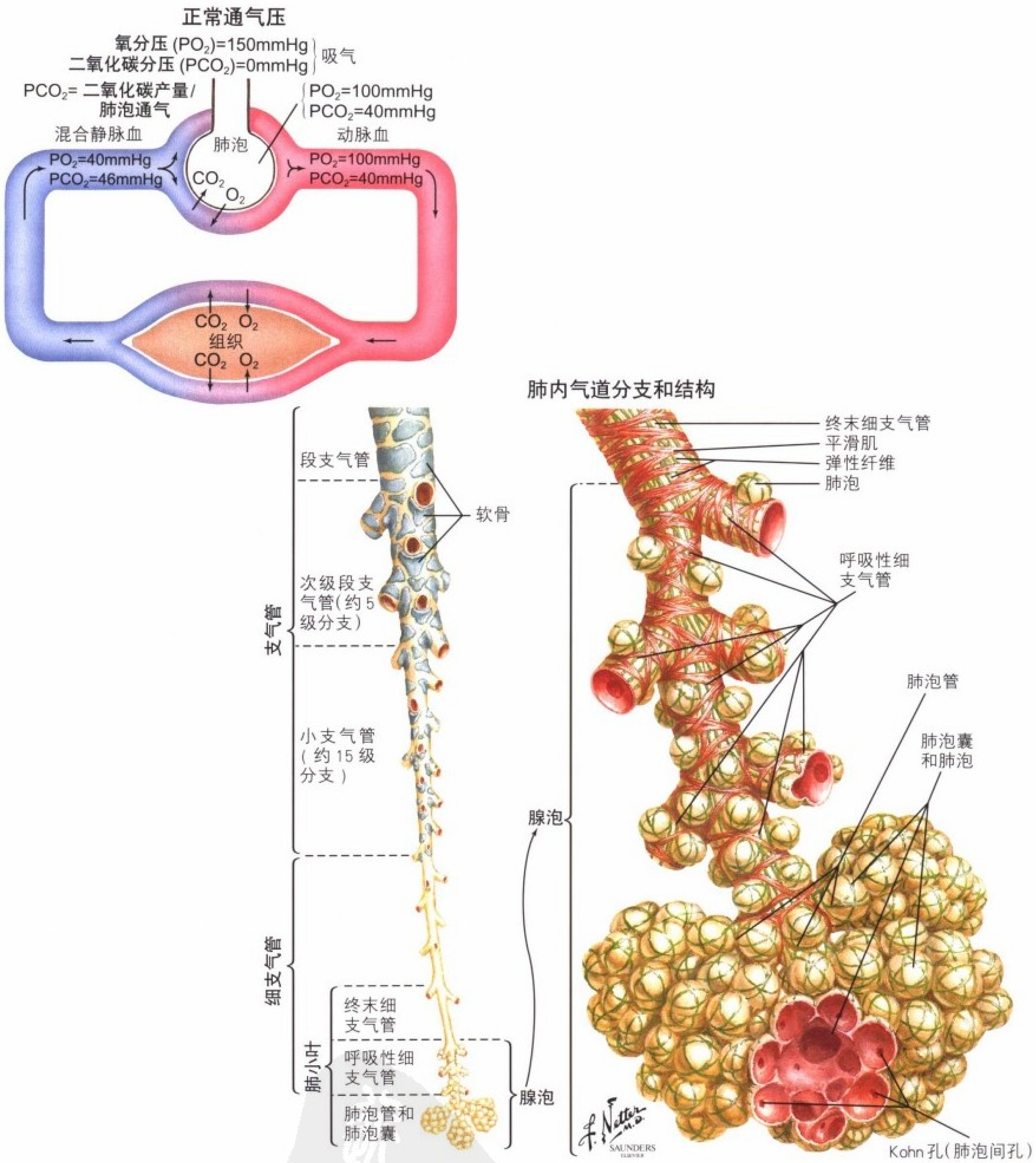


图 7-1　呼吸概述

呼吸系统的主要功能是为组织供氧并排出体内的二氧化碳。呼吸的 2 个阶段为吸气和呼气。呼吸的 3 种功能类型为：外呼吸，外界空气与血液间的气体交换；内呼吸，血液与细胞间的气体交换；细胞呼吸，细胞利用氧气并将能量转换为细胞可以利用的形式。细胞呼吸产生的主要废气二氧化碳从细胞弥散入血，由血液运输到肺部，并经呼气过程排出体外。呼吸系统的次要功能是发声、咳嗽、喷嚏、以及在排尿、排便和分娩过程中形成腹压。当呼吸系统功能异常时有必要采取药理学干预措施。

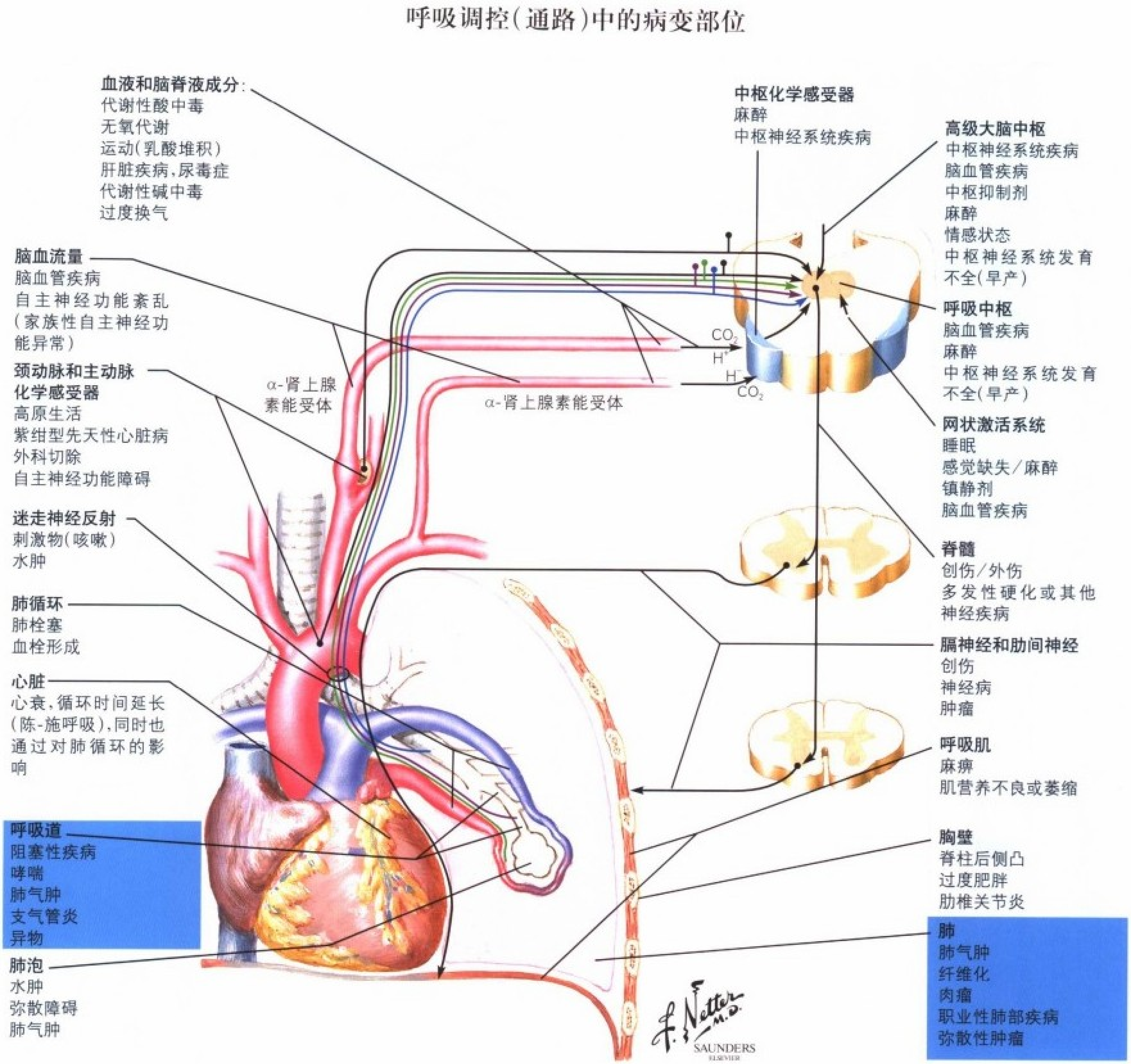


图 7-2 呼吸系统疾病

最常见的呼吸系统疾病包括哮喘、咳嗽、COPD（肺气肿、慢性支气管炎）和肺炎。较少见的疾病包括过度换气（过度吸气和呼气）、呼吸暂停（暂时性呼吸停止，可能继发于过度换气）和鼻炎（鼻粘膜炎症）。治疗这些疾病的药物通常经由吸入（按计量的剂量或雾化吸入器）或口服给予。一般首选吸入给药，因为药物可以直接到达肺部，有效避免了肝肠的首过代谢并有助于降低不良反应。用于治疗哮喘的某些药物（如茶碱、沙丁胺醇、特布他林）可口服给药。胃肠外给药（静脉注射、皮下或肌内注射）有时可能也是必需的，尤其在需要药物迅速起效或药物难以经胃肠道吸收时。胃肠外给药易于控制剂量，但也可能引起不良反应。

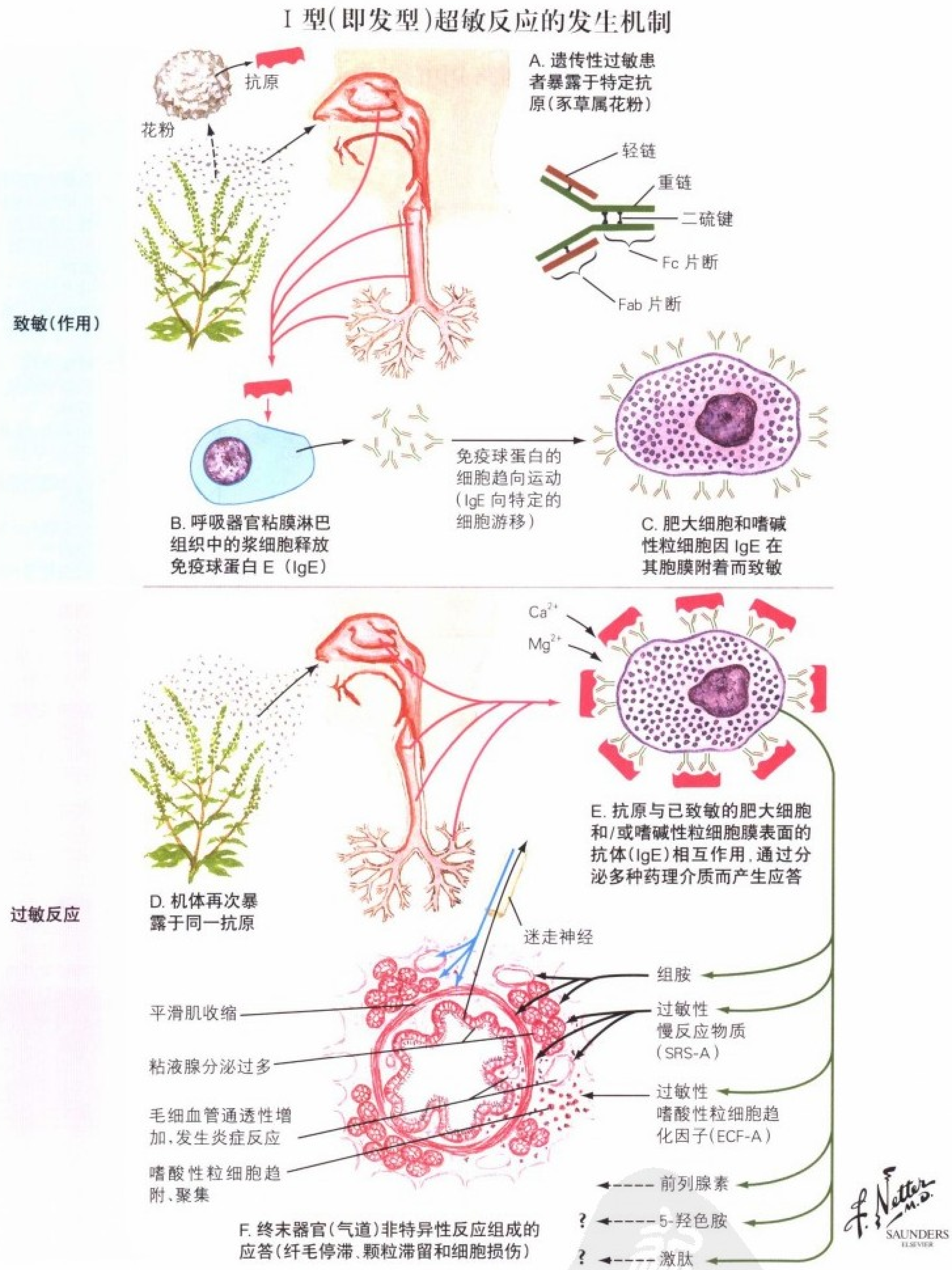


图 7-3 变态反应

变态反应这一术语来源于希腊语的 *allos* (异常状态)和 *ergon* (反应),起初用来描述外源因子(变应原)对机体免疫系统作用而引起的异常反应。变态反应常被定义为免疫系统对外来物质(变应原)的高敏反应,这些外来物质,如食物、动物皮屑、花粉、蜂螫、霉菌、豕草、药物等,对大多数人通常无害,而过敏者的免疫系统则将其视为外来抗原而启动特异反应来识别并通过炎症反应破坏它们。因而,只有外源物通过与免疫反应相同的机制而引起异常症状时可称为过敏症。过敏性与非过敏性疾病之间的这一区别是非常重要的,因为这将决定对疾病的评价与治疗。对非过敏性疾病采用过敏症的治疗方法将导致失败,反之亦然。哮喘患者中,过敏原增加了支气管平滑肌的敏感性,因而导致一种过敏状态。

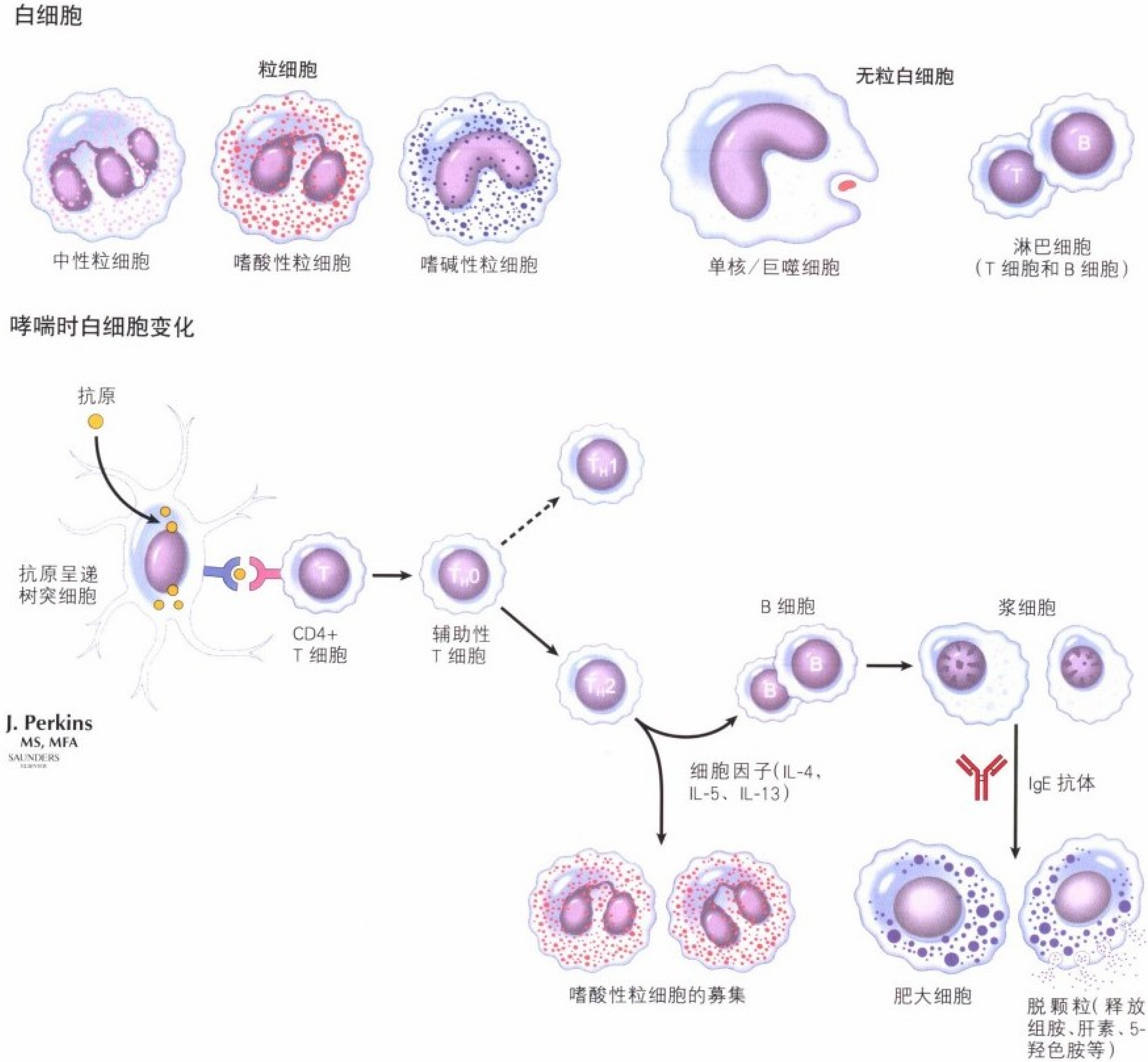


图 7-4　白细胞功能

人体具有抵抗感染和毒性物质（如细菌和病毒）损伤的特殊免疫系统。白细胞是参与防御外源性损伤的主要细胞，和所有的血细胞一样由骨髓生成。白细胞可分为粒细胞和无粒细胞（或称单个核细胞）两种基本类型。粒细胞内含有贮存介质的颗粒，主要有中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞三类。吞噬抗原抗体复合物的嗜酸性粒细胞（如启动哮喘反应的抗原-免疫球蛋白E复合物）和释放肝素（抗凝）、5-羟色胺（抗凝）、组胺（免疫反应）等活性物质的嗜碱性粒细胞在哮喘中起主要作用。无粒细胞内没有贮存介质的颗粒，主要包括单核细胞和淋巴细胞。单核细胞吞噬外源性颗粒，淋巴细胞则在迟发性哮喘反应中起重要作用，其 T 细胞亚群合成多种细胞因子，而另一亚群（B 细胞）则合成 IgE 抗体。



图 7-5　过敏性鼻炎

过敏性鼻炎(花粉病)是一种鼻粘膜炎症或刺激反应，常因抗原刺激机体产生抗体等自身防御性反应所始发，抗原抗体复合物进而促进组胺释放并导致过敏反应。其症状有喷嚏、鼻塞或流鼻涕、红眼(itchy eyes)、呼吸杂音(noisy breathing)、慢性疲劳、食欲不振和恶心。季节性过敏性鼻炎常由花粉引起，冬季会自动减轻；持续性过敏性鼻炎则终年发生，多由室内过敏原(如动物皮屑、霉菌孢子、粉尘、虫螨)所致。治疗药物有抗组胺药(阻断组胺的作用，但可引起困倦等不良反应)、缓解充血药(可缓解鼻塞，但可增加组胺释放并加重充血)、糖皮质激素(可减弱细胞对组胺的反应和过敏反应)和色甘酸钠(抑制组胺释放，减弱或终止过敏反应)。

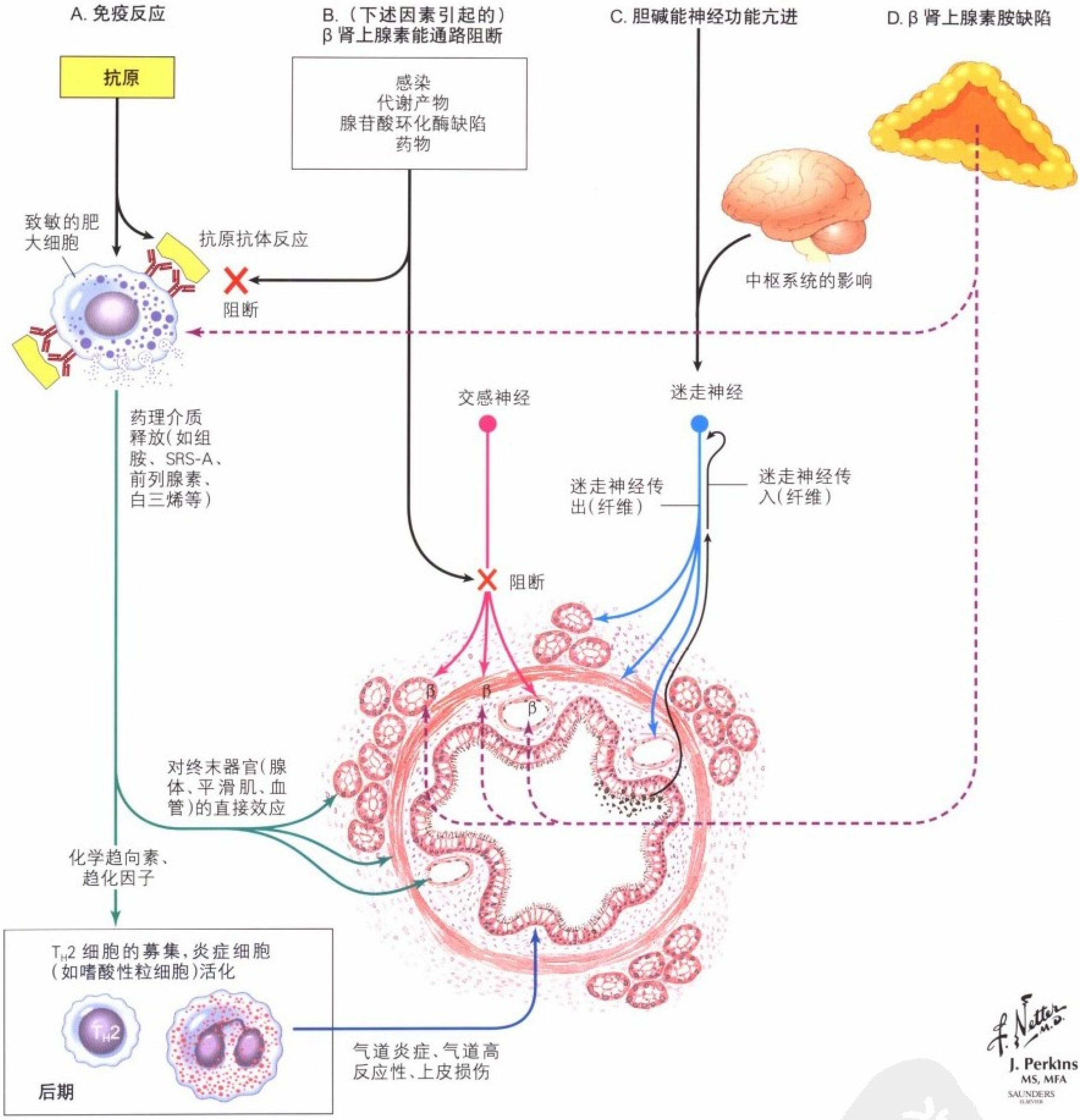


图 7-6 哮喘简述

支气管哮喘，简称哮喘，是一种以下呼吸道炎症和阻塞为特征的慢性肺部疾病，困扰着大约 5%（1 000 万）的美国人。哮喘的常见症状是急性支气管平滑肌痉挛、咳嗽、胸闷、喘鸣和呼吸急促。典型的哮喘发作常分为 2 个阶段，即始发阶段和 6-12 小时后的继发性延迟阶段。与囊性纤维化或慢性支气管炎不同的是，哮喘不是一种导致慢性阻塞性肺病（COPD）的进行性疾病，而是一种缓解与恶化反复交替的慢性复发性疾病。然而，少数哮喘患者的症状可迁延不愈而无缓解期。哮喘的诱发因素包括感染、变应原、吸入刺激物、应激和其他诱因。哮喘引起的死亡并不常见。



图 7-7 外源性和内源性哮喘 *

哮喘的药理治疗主要基于对其发病机制的了解。免疫性或抗原激发模式认为气道粘膜中的肥大细胞产生 IgE 抗体介导了哮喘的发生。B 细胞在机体初次暴露于抗原后合成 IgE 抗体，IgE 抗体附着于肥大细胞并在机体再次暴露于同一抗原时形成抗原抗体复合物。抗原抗体复合物刺激肥大细胞合成并释放组胺、白三烯(LTC_4 和 LTD_4)和前列腺素等介质。

(* 译者注: 根据有无特异质或变应原将哮喘分为外源性和内源性的分类法已经很少使用,目前更趋向于按病情严重性进行评估和分度。见陈灏珠主编. 实用内科学: 1560. 人民卫生出版社，2002 年第 11 版。)



图 7-7　外源性和内源性哮喘（续）

肥大细胞释放介质导致支气管痉挛和血管渗漏，其他物质（如细胞因子）介导哮喘的后期反应（IgE 释放）。皮质激素通过抑制细胞因子的产生而缓解支气管反应。一些对抗原无高敏反应的哮喘患者可因感染和非抗原刺激而诱发哮喘症状。内源性哮喘多于成年发病，原因不明，预后较差，对治疗的反应性也较外源性哮喘差。

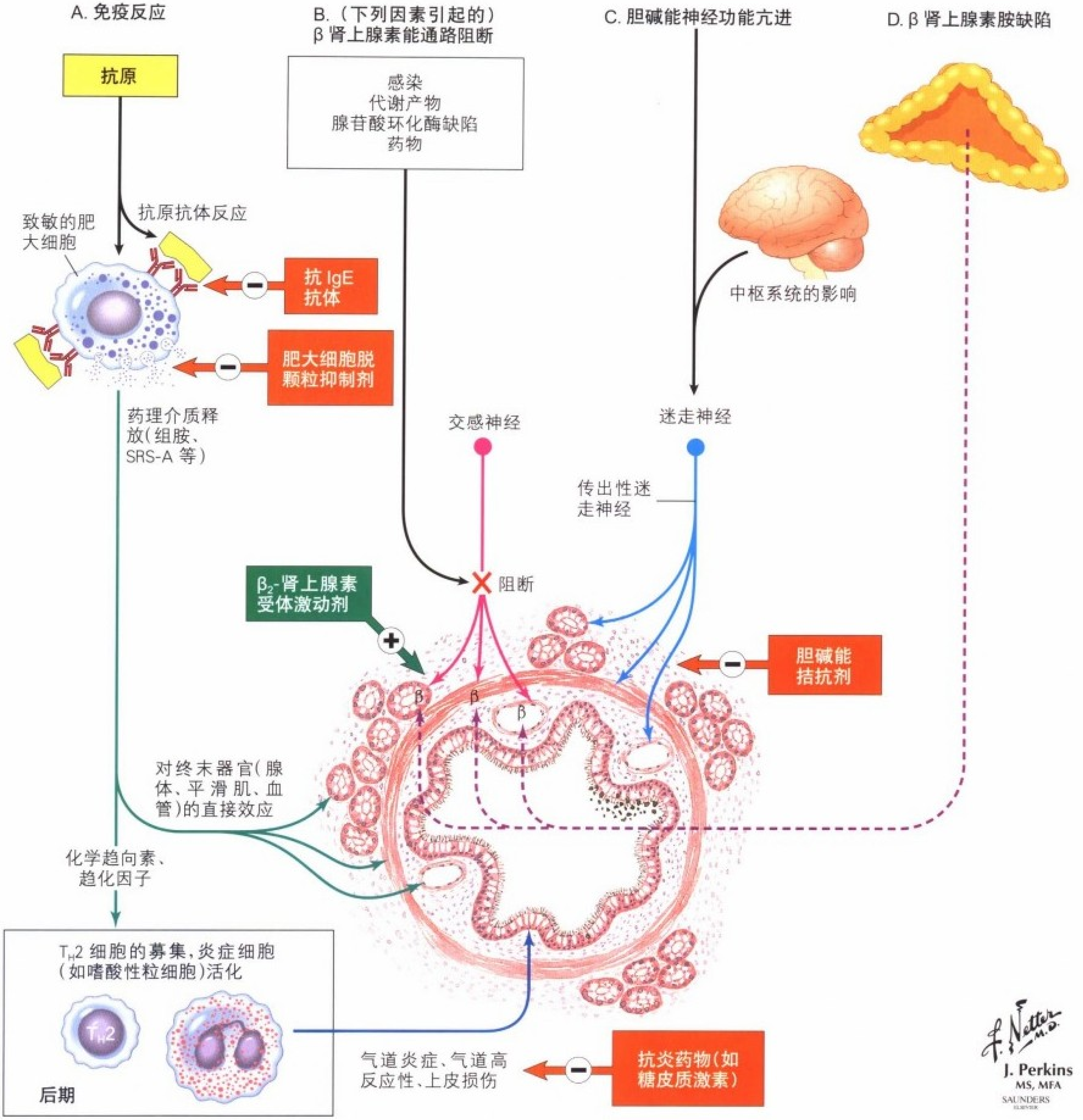


图 7-8　哮喘的药物治疗

如果不能有效避免接触抗原，则有必要采取药物治疗。治疗的主要目标是缓解哮喘症状和防止复发，主要通过阻断引起支气管痉挛和炎症的内源性物质的活性而达到这一目的。用于治疗哮喘的主要药物有抗 IgE 抗体、肥大细胞脱颗粒阻断剂、平滑肌松弛剂和抗炎药物。首选且非常有效的治疗药物是支气管扩张剂，但更为有效的手段是预防性应用抗炎药物以控制支气管炎症。通过这些药物治疗，哮喘的发作可以减轻，一般不需要急救或住院治疗。患者能用药物控制病情，其费用远比急救治疗费用少。抗炎药物是哮喘经常发作患者的一线治疗药物。支气管扩张药物仍有使用，但仅在抗炎治疗无效时小量应用。

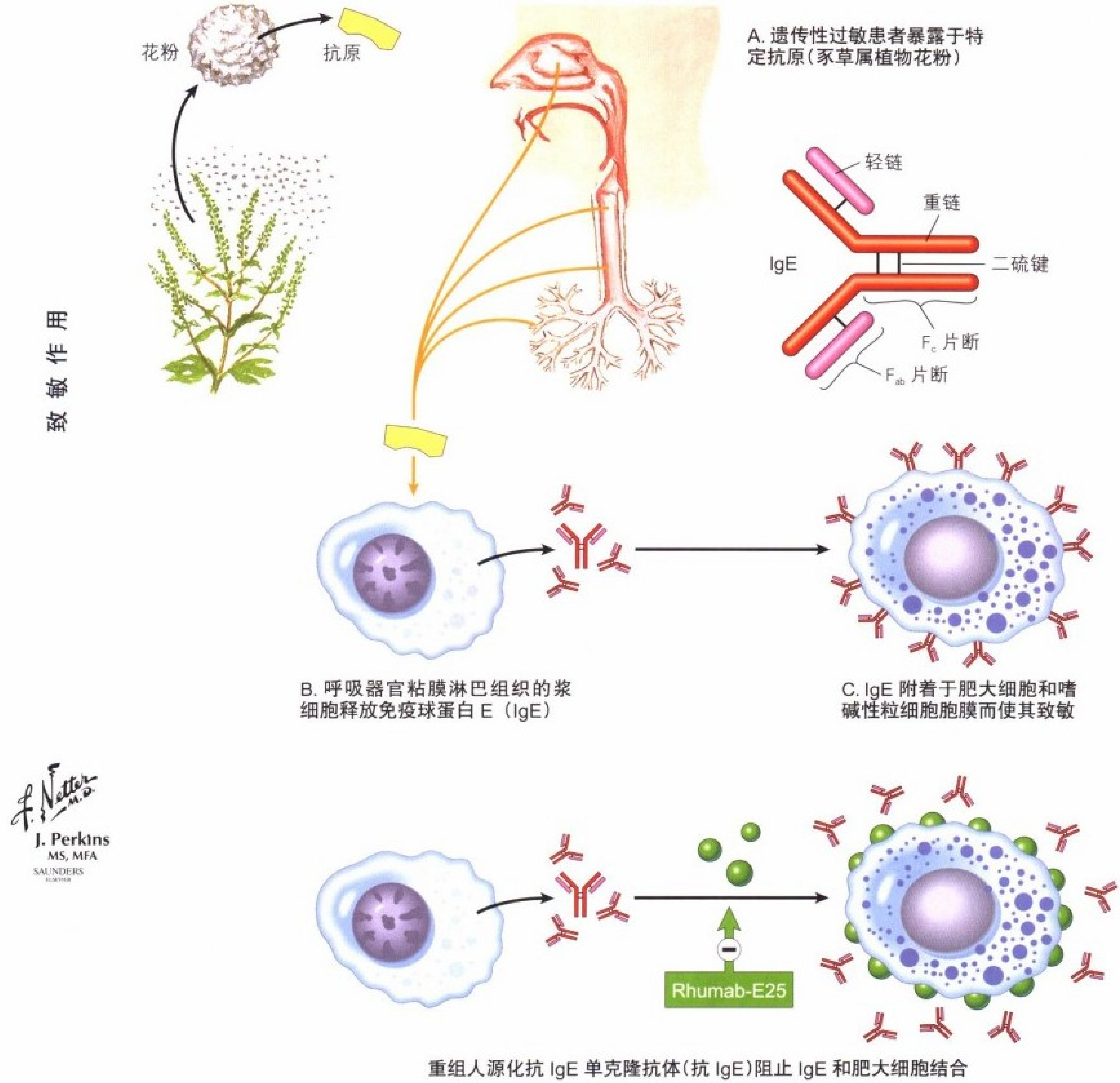


图 7-9 抗 IgE 抗体

哮喘的新治疗手段之一是抗 IgE 抗体的应用。理论上讲,抗 IgE 抗体能阻断 IgE 和肥大细胞表面结合,从而减少抗原抗体复合物的形成并抑制在哮喘早期阶段诱发支气管痉挛的介质释放。使组胺、前列腺素和白三烯一类的介质释放减少而不再引起喷嚏、喘鸣、瘙痒和咳嗽。最值得关注的抗 IgE 抗体是人源化的重组抗 IgE 单克隆抗体 Rhumab-E25。该抗体可与血循环中的 IgE 结合而阻止 IgE 与肥大细胞结合,从而抑制炎症介质的释放。Rhumab-E25 注射剂目前处于季节性过敏性鼻炎和过敏性哮喘治疗的 3 期临床试验阶段。

(译者注:该药已于 2003 年获准在美国上市,商品名 Xolair™)

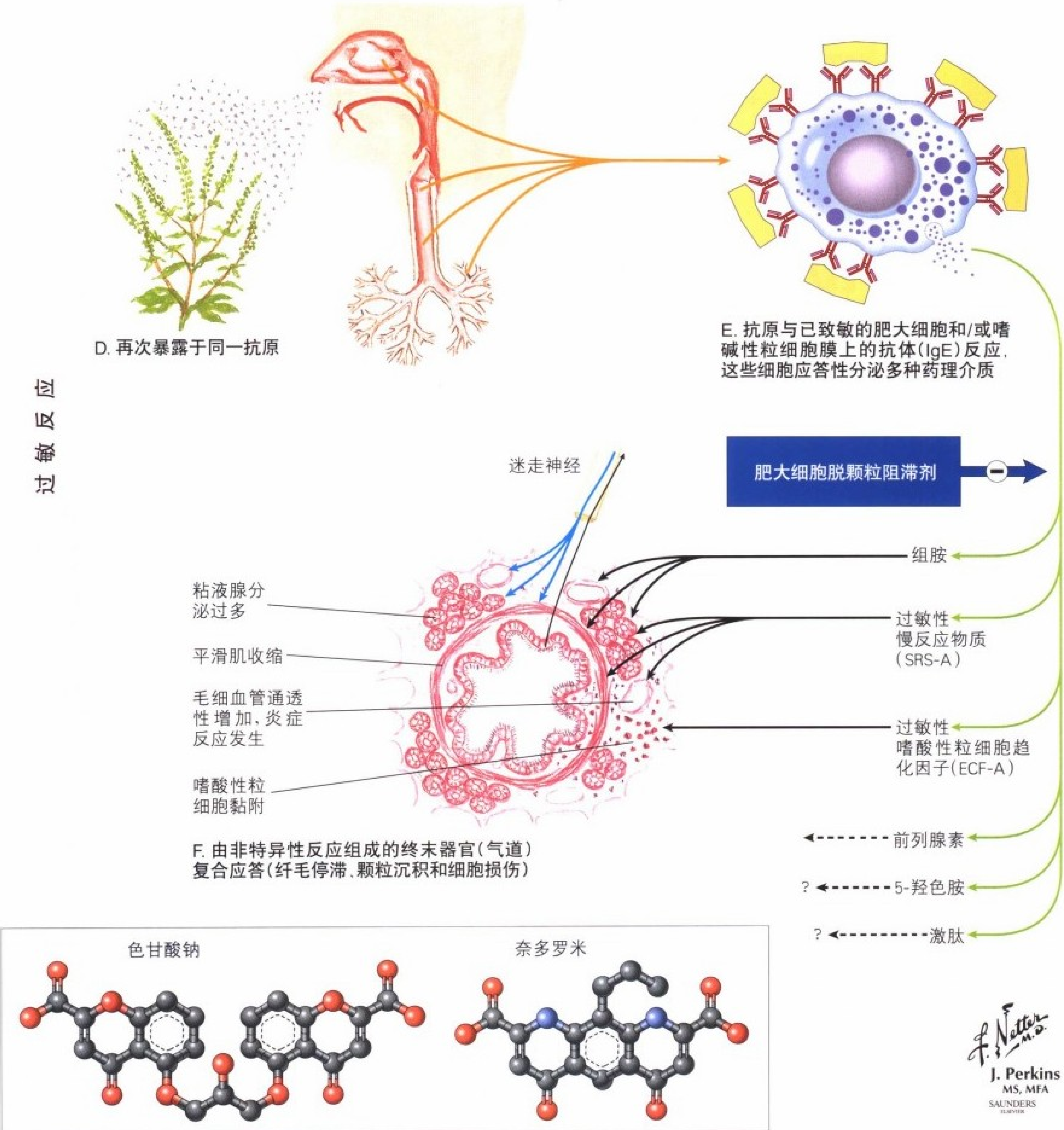


图 7-10　肥大细胞脱颗粒阻滞剂

色甘酸钠和奈多罗米通过阻滞肥大细胞脱颗粒而抑制引起支气管收缩的介质的释放，并减少引起气道炎症反应的嗜酸性粒细胞的募集。这两个药物通常以气雾剂吸入给药，都可用于内源性(非抗原诱导)或外源性*(抗原诱导)哮喘的治疗，但它们都不能直接改变平滑肌的收缩状态或缓解支气管痉挛。奈多罗米可提高皮质激素的作用，对内源性*哮喘(尤其运动性哮喘)患者的疗效强于色甘酸钠；因其可以阻断迟发性炎症反应，甚至在重复暴露于同一抗原后给药仍然有效。这两个药物均不易吸收，故其不良反应(胸闷、咳嗽)主要局限于药物沉积部位。色甘酸钠更适于年轻患者。这两个药物都能改变：①气道神经末梢 Cl^- 通道的功能而抑制咳嗽；②肥大细胞 Cl^- 通道的功能而延迟抗原诱发的支气管痉挛；③嗜酸性粒细胞 Cl^- 通道的功能而抑制抗原引发的炎症反应。

(*注：原文有误，已更正)

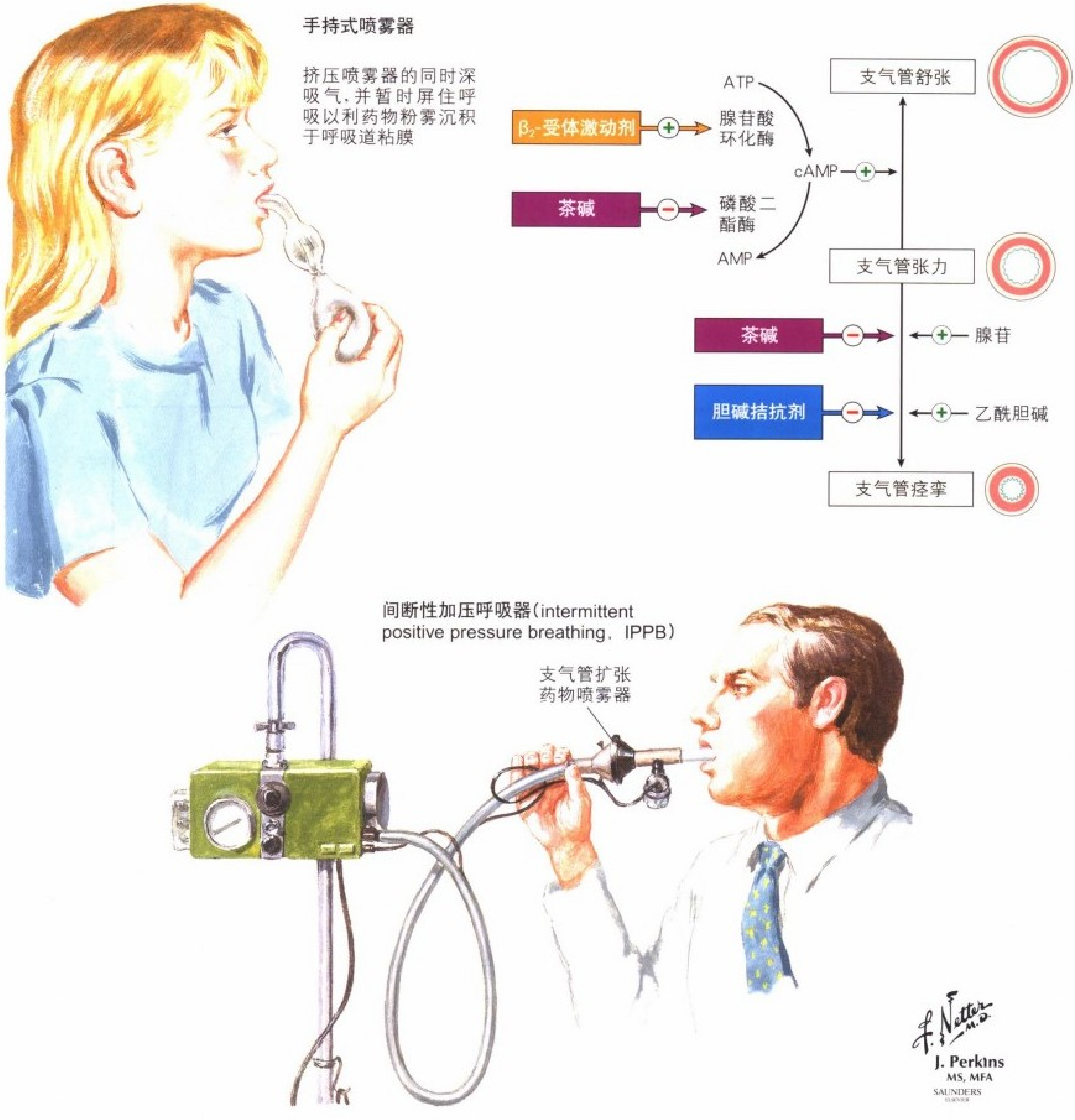


图 7-11　支气管扩张剂

支气管扩张剂通过抑制支气管收缩而阻断哮喘早期反应。有些药物,尤其是茶碱和 β_2 受体激动剂能抑制后期炎症反应,常用于长期咳嗽和支气管痉挛持续状态的治疗。除松弛平滑肌和减少气道反应性外,支气管扩张药还能缓解咳嗽、喘鸣和呼吸短促。支气管扩张剂通常吸入给药,有些也可口服或注射给药(静脉、肌内、或皮下注射)。多数药物起效迅速(数分钟内),5-7 小时后药效消失。有些药物,尤其是茶碱,能抑制抗原诱发的迟发性反应。最常用的支气管扩张剂有甲基黄嘌呤类药物(如茶碱、咖啡因)、β 受体激动剂(如异丙肾上腺素、沙丁胺醇、肾上腺素)和胆碱受体拮抗剂(阿托品、噻托溴铵 tiotropium)。

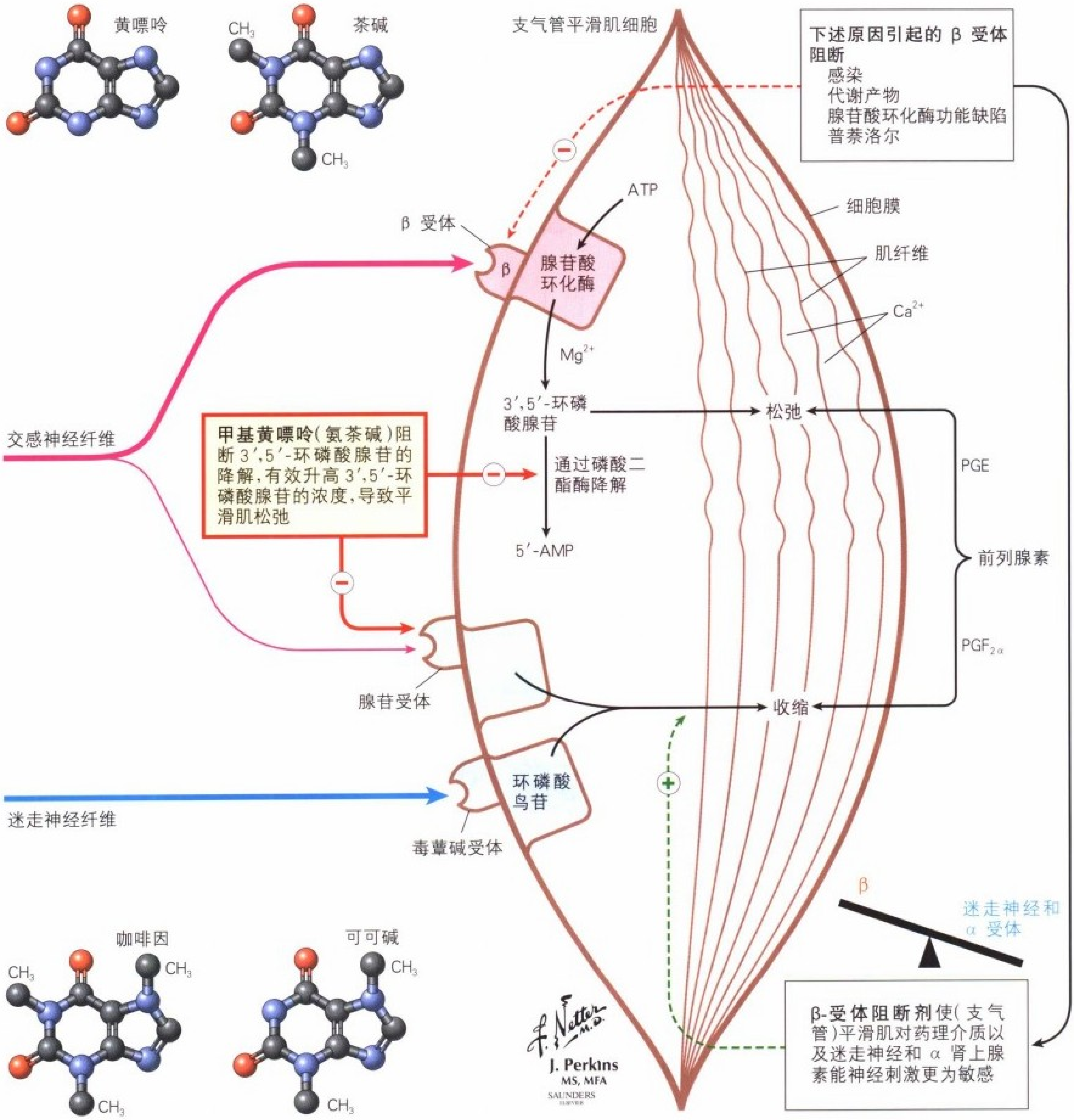


图 7-12　甲基黄嘌呤类药物

源自茶、咖啡和可乐中的甲基黄嘌呤类化合物茶碱、咖啡因和可可碱是支气管扩张剂,主要通过升高细胞内 cAMP 的水平而降低支气管平滑肌的活性。信使分子(如递质、药物)激活气道平滑肌细胞表面的 G 蛋白偶联受体而促使 ATP 转化为 cAMP,升高的 cAMP 水平舒张支气管平滑肌,减弱气道反应性。磷酸二酯酶则促进 cAMP 水解为 AMP 而降低胞内 cAMP 水平,从而阻断 cAMP 的作用。甲基黄嘌呤类药物可抑制 cAMP 的水解,其中茶碱尚能阻断腺苷受体的效应(腺苷受体可诱导支气管痉挛和炎症)。这一类药物尚有抗炎作用。茶碱是应用最为广泛且价格低廉的支气管扩张药物,剂型有短效片剂和糖浆、缓释胶囊和片剂以及静脉注射剂。不能选用茶碱的患者可以替代使用合成的二羟丙茶碱。

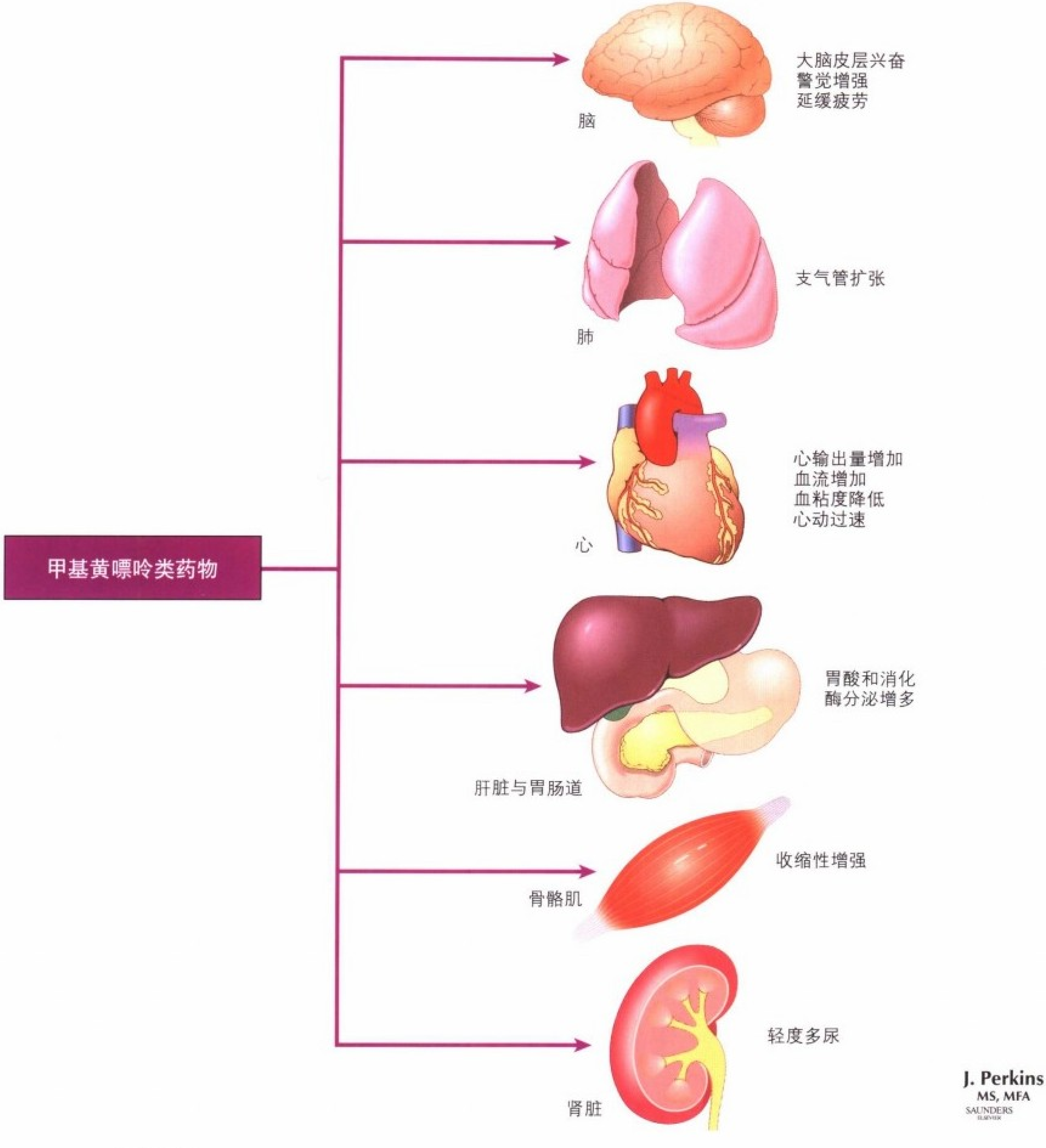


图 7-13 甲基黄嘌呤类药物的不良反应

使用甲基黄嘌呤类药物时应密切监测。剂量过低可能没有明显疗效,而剂量过高则可能影响中枢神经、心血管、骨骼肌、胃肠道和肾脏。(该类药物中)茶碱对平滑肌的选择性最高,而咖啡因则最易诱发中枢神经效应。中低剂量的该类药物就可能提高大脑皮层的兴奋性和警觉,以及延缓疲劳;高敏者甚至会出现失眠和神经过敏。

甲基黄嘌呤类药物能降低健康人的血粘度,增加血流量和心输出量,诱发心动过速,在敏感人群中常诱发心律失常。这类药物能改善离体骨骼肌的收缩并逆转慢性阻塞性肺病患者的膈肌疲劳,因而对慢性阻塞性肺病患者有效。甲基黄嘌呤类药物能刺激胃肠道胃酸和消化酶的分泌并诱发轻度多尿,但一般较轻微。

儿茶酚胺对心脏和支气管 α 和 β 受体的作用

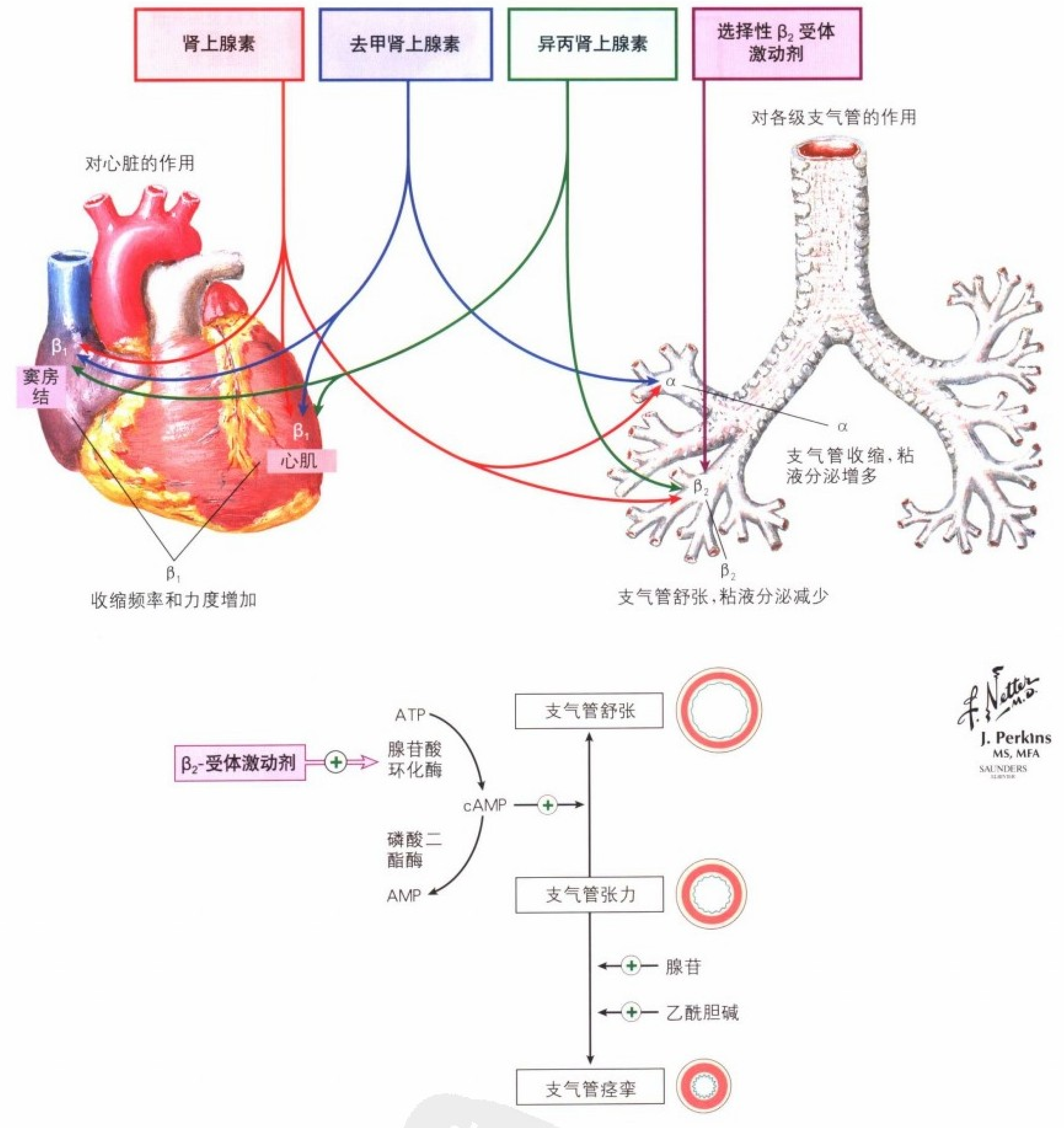


图 7-14 β-肾上腺素受体激动剂

提高拟交感神经放电活动的 β 肾上腺素受体激动剂是另一类用来缓解突发性哮喘发作或运动性哮喘的药物。这类药物通过刺激 β 肾上腺素受体而松弛支气管平滑肌、抑制介质释放、改变粘液成分并增加粘液的转运。其支气管舒张作用主要由位于人气道平滑肌细胞上的 $β_2$ 受体介导。非选择性 β 肾上腺素受体激动剂(如肾上腺素、麻黄素、异丙肾上腺素)刺激所有的 β 受体($β_1$ 和 $β_2$)，从而引起较多的不良反应，尤其是中枢神经系统和心血管系统的不良反应。选择性 $β_2$ 受体激动剂(如沙丁胺醇、特布他林、沙美特罗)是最为常用的治疗哮喘的拟交感类药物。

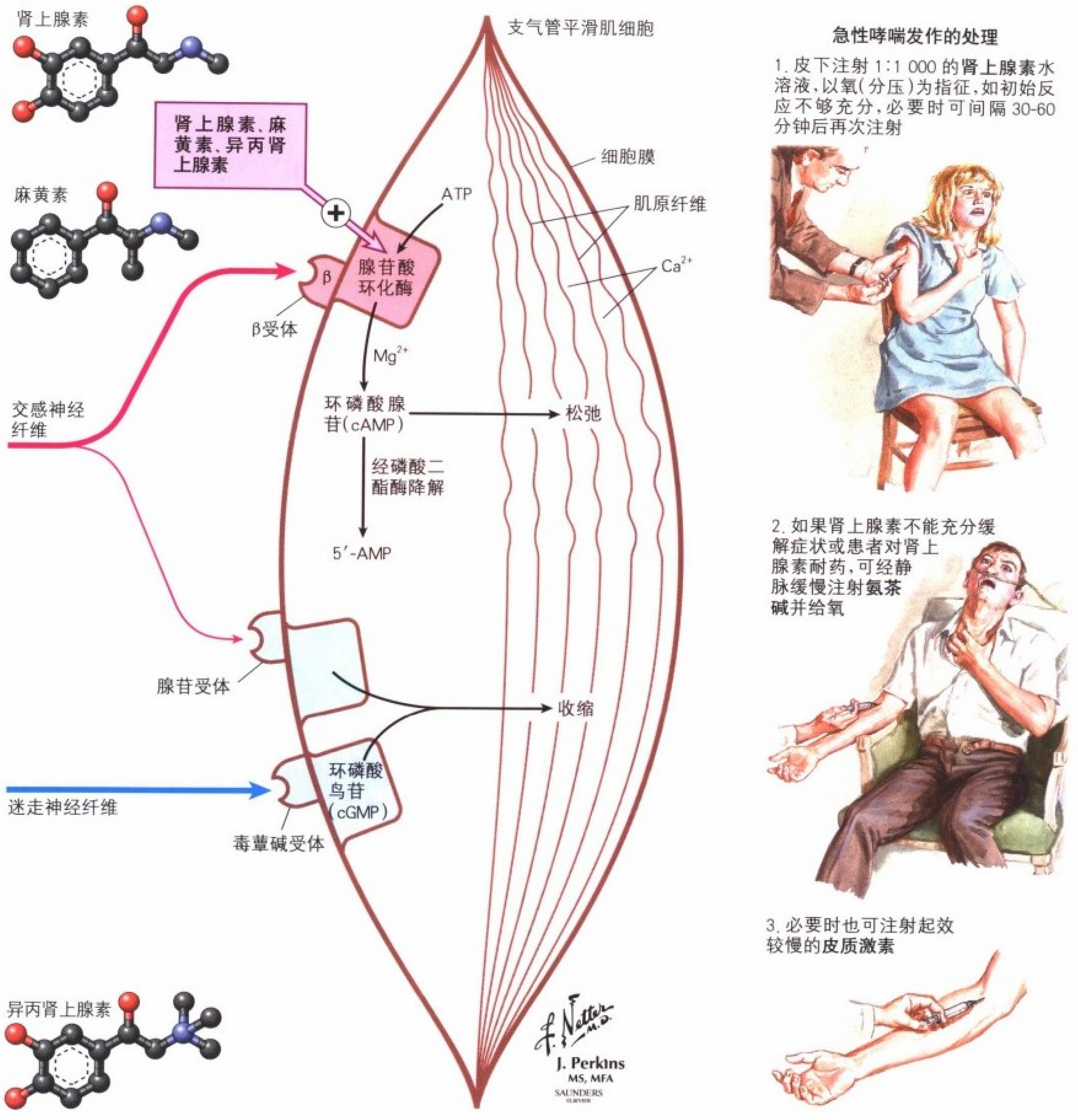


图 7-15 非选择性 β-肾上腺素受体激动剂

非选择性激动 $β_1$ 和 $β_2$ 受体的药物用于哮喘治疗已有很长时间了。这类药物起效迅速，支气管舒张作用明显，对心脏的刺激作用是其主要缺陷。该类药物主要有肾上腺素、麻黄素和异丙肾上腺素。肾上腺素可以吸入也可皮下注射，是多种非处方药中的活性成分。肾上腺素注射后 15 分钟达最大支气管舒张效应，持续约 90 分钟。但因其可以增加心输出量、加快心率，加重心肌梗死，临床上较少使用。麻黄素是应用历史最长的平喘药，2000 多年前已开始在中国使用。与肾上腺素相比，麻黄素起效慢，作用弱，口服效应好，但其有明显的不良反应，尤其是中枢神经系统不良反应，故而甚少使用。异丙肾上腺素的主要特点是起效迅速，其支气管舒张作用在注射后 15 分钟内即达峰值。

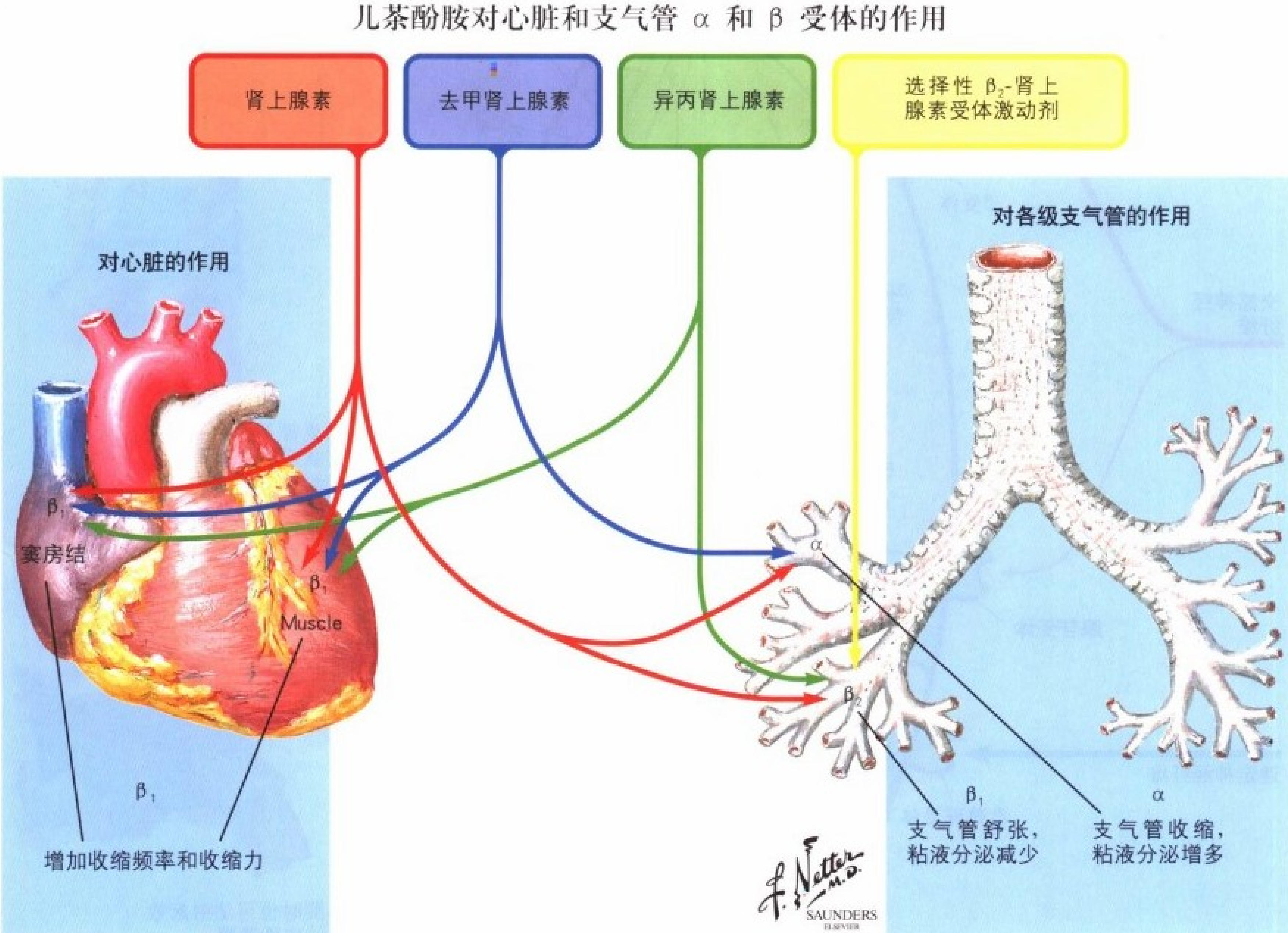


图 7-16 选择性 β_2-肾上腺素受体激动剂

选择性 β_2 肾上腺素受体激动剂是应用最为广泛的拟交感胺类药物，这类药物口服有效、起效迅速、作用时间长(4 小时)。主要药物有间羟异丙肾上腺素、特布他林、沙丁胺醇、沙美特罗和福莫特罗，较少出现 β_1 受体介导的中枢神经系统和心脏效应。吸入给药有利于发挥最大的局部效用，较少引起不良反应。吸入给药时支气管舒张效应与异丙肾上腺素相当，持续 4 小时。特布他林、间羟异丙肾上腺素和沙丁胺醇有口服片剂。上述药物中特布他林是唯一可以皮下注射的，可用于严重哮喘发作或吸入剂耐药者。沙美特罗和福莫特罗脂溶性高，作用时间长。它们能缓慢进入气道平滑肌，作用持续达 12 小时。沙美特罗和福莫特罗均能提高皮质激素的平喘效应。

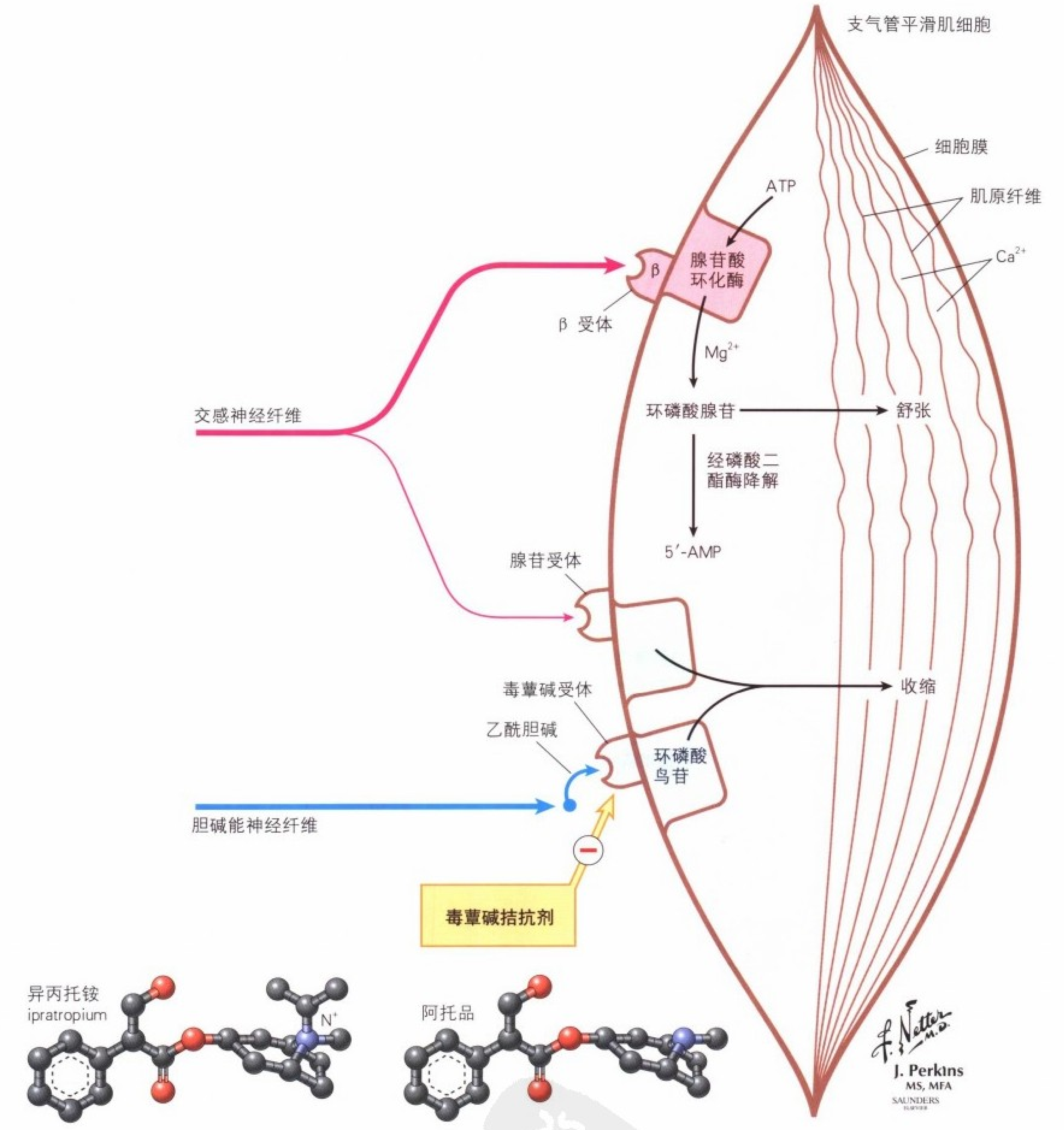


图 7-17　毒蕈碱受体拮抗剂

乙酰胆碱通过毒蕈碱和烟碱受体介导其生理效应。毒蕈碱受体是G蛋白偶联受体，在呼吸道中表达丰富。毒蕈碱受体激动后引起平滑肌收缩，导致呼吸道狭窄和支气管痉挛。毒蕈碱受体拮抗剂可阻断乙酰胆碱所引起的支气管平滑肌收缩和粘液分泌过多。异丙托铵和阿托品是最为常用的毒蕈碱受体拮抗剂。抗胆碱能药物的平喘效应比 β_2 受体激动剂弱，但可增强 β_2 受体激动剂的支气管舒张效应，故哮喘患者常合并使用这二类药物。毒蕈碱受体拮抗剂的主要不良反应是口干、口苦、咽喉刺痒感和头疼。

PDG

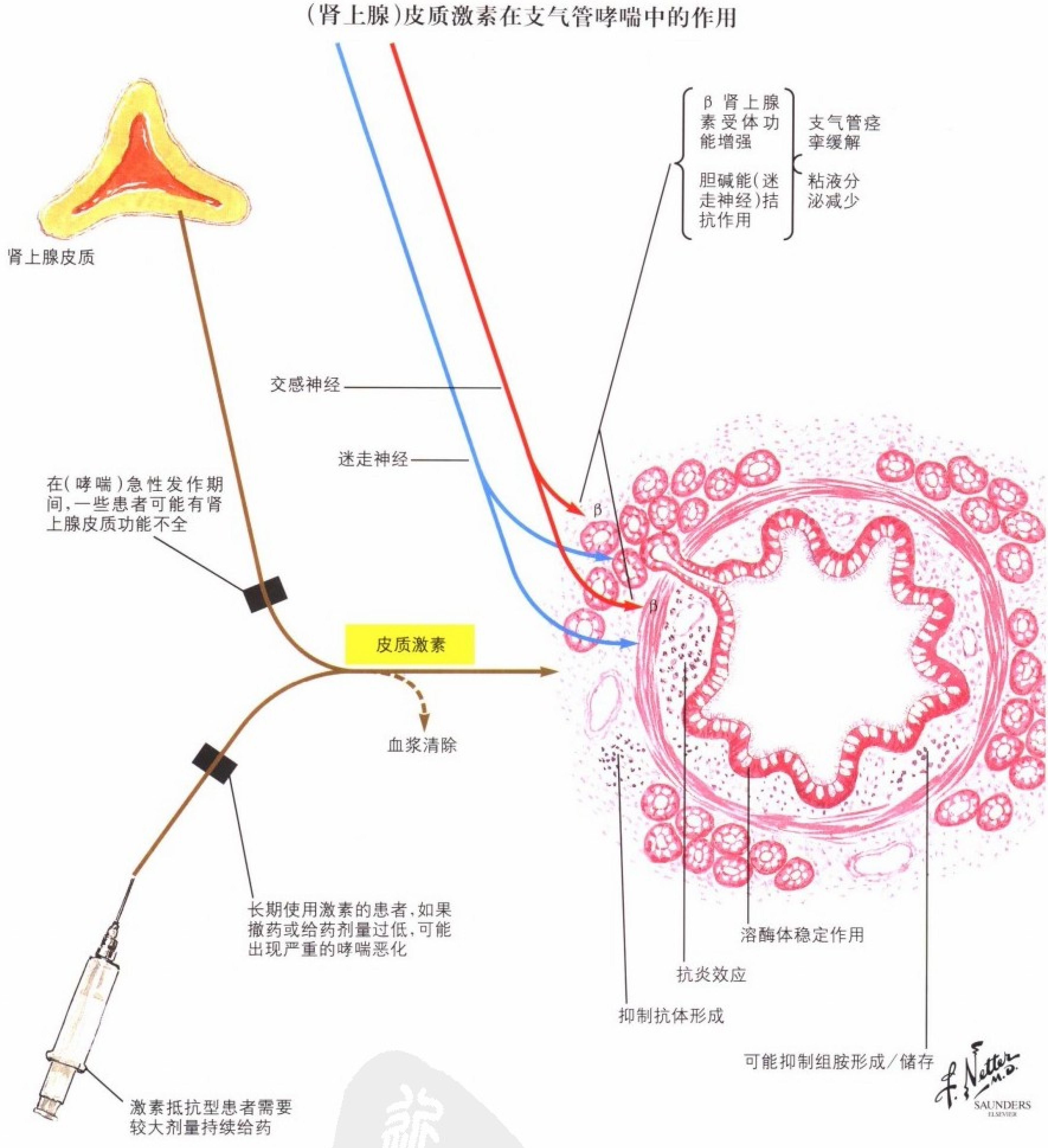


图 7-18　皮质激素

皮质激素是一类与天然肾上腺皮质激素类似的抗炎药物,可以改善哮喘、过敏性鼻炎、湿疹和风湿性关节炎的症状。皮质激素可通过多种机制抑制迟发性过敏反应(包括抗原激发的迟发哮喘反应):①减少呼吸道粘膜表面的肥大细胞数目;②抑制嗜酸性粒细胞的趋化和激活;③降低嗜酸性粒细胞、单核细胞、肥大细胞和淋巴细胞产生的细胞因子。合理应用皮质激素可降低支气管反应性、改善呼吸道状态,降低哮喘发作的频率和程度,但皮质激素并不能直接松弛平滑肌。这类药物疗效甚好,但不良反应也较严重。常用的皮质激素类药物有强的松、甲基强的松、倍氯米松、氟尼缩松、布地奈德和莫米松。

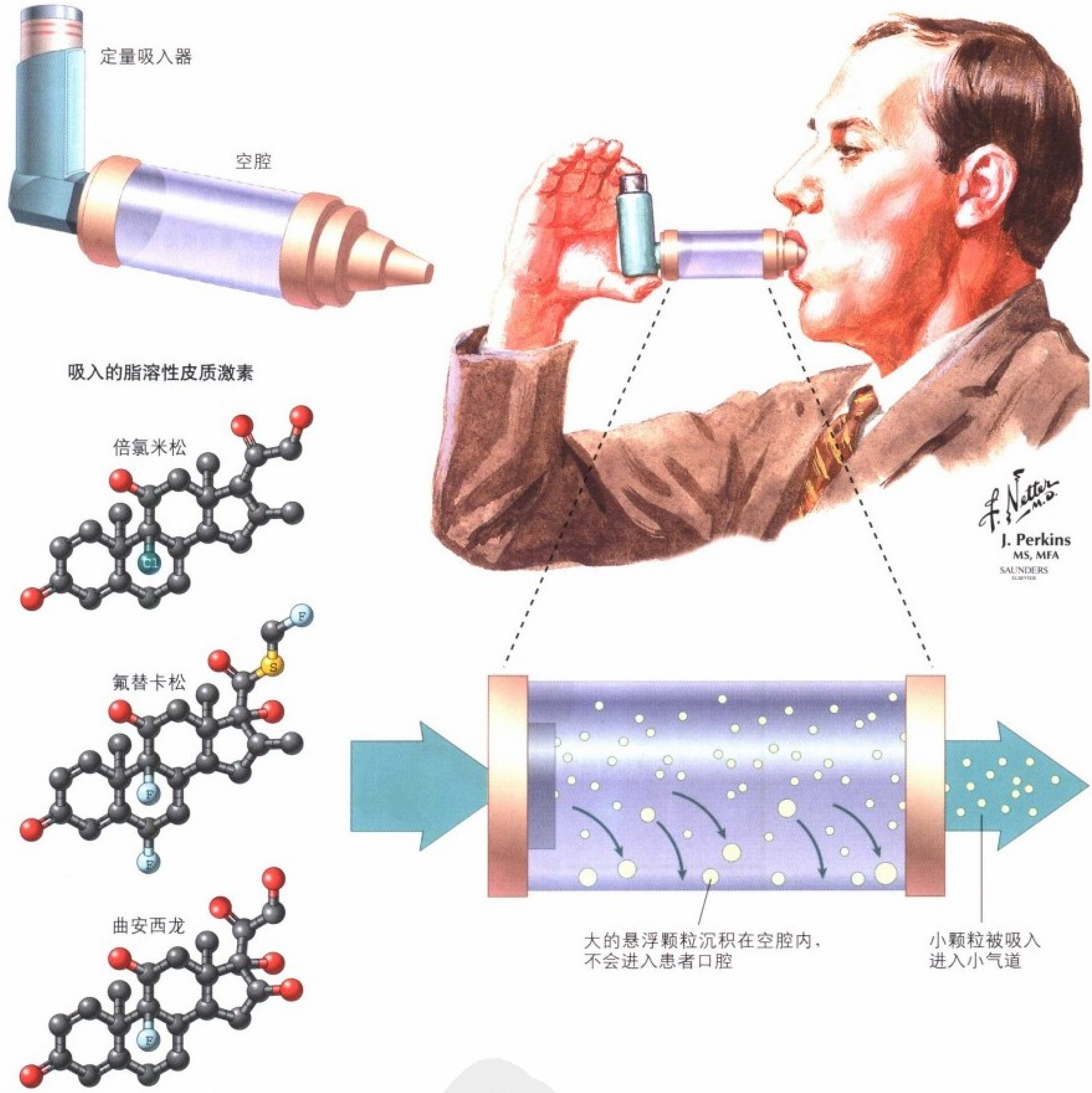


图 7-19　皮质激素:临床应用

皮质激素对呼吸系统以外的其他系统有明显的不良反应,故而一般优先采用吸入(哮喘的维持治疗)或经鼻腔(如鼻喷剂)给药。鼻腔内给与皮质激素可有效缓解鼻塞、鼻刺激和其他不适;经口吸入皮质激素可有效预防哮喘发作。可在定量吸入器上安装空腔以降低药物流速和药物微粒大小,以更好的保证沉积在口腔内的药物最少化,而最大数量的药物得以进入肺部。空腔对于有明显不良反应的皮质激素吸入治疗是极为重要的。气雾剂所需的常规剂量比片剂小得多,降低了发生不良反应的风险。仅在患者对吸入药物不敏感或严重哮喘发作的紧急治疗时需要口服泼尼松或静脉注射甲基泼尼松。

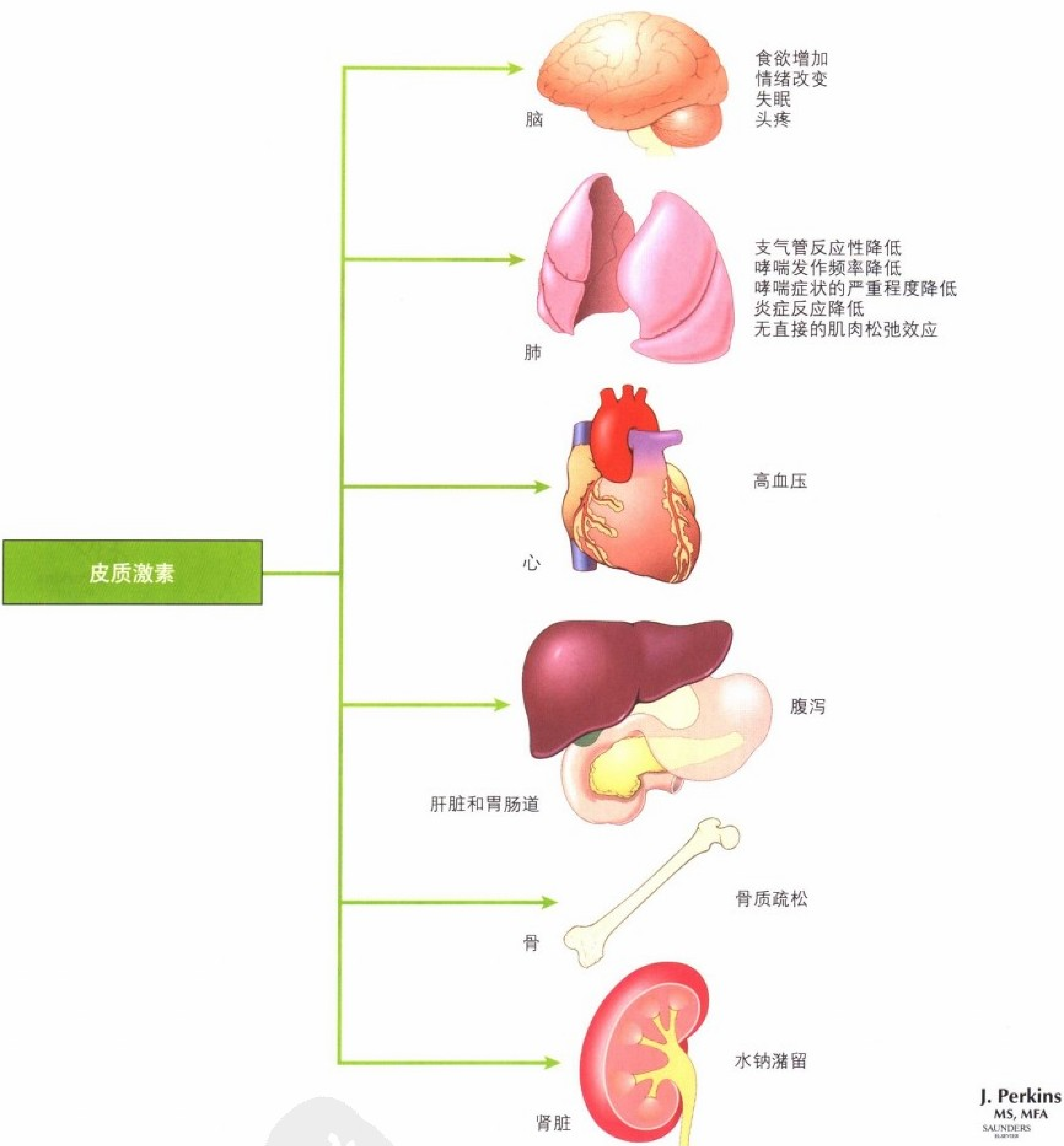


图 7-20　皮质激素：不良反应

口服或静脉注射皮质激素可引起明显的不良反应。短期（数天）应用泼尼松能引起食欲增加、体重增加、腹泻、头疼、情绪改变和失眠，还有可能发生高糖血症和高血压。停用或降低剂量可以减弱或消除这些不良反应。长期（数月到数年）口服或静脉注射皮质激素的不良反应有免疫抑制、血糖升高和体重迅速增加。长期应用也可能促进骨质疏松、白内障和皮肤变薄。更为安全的具有抗炎作用的皮质激素类药物正在开发中。亲脂性甾体激素如倍氯米松、氟尼缩松、布地奈德、莫米松具有良好的安全性，几乎不会出现口服所致的全身性反应。

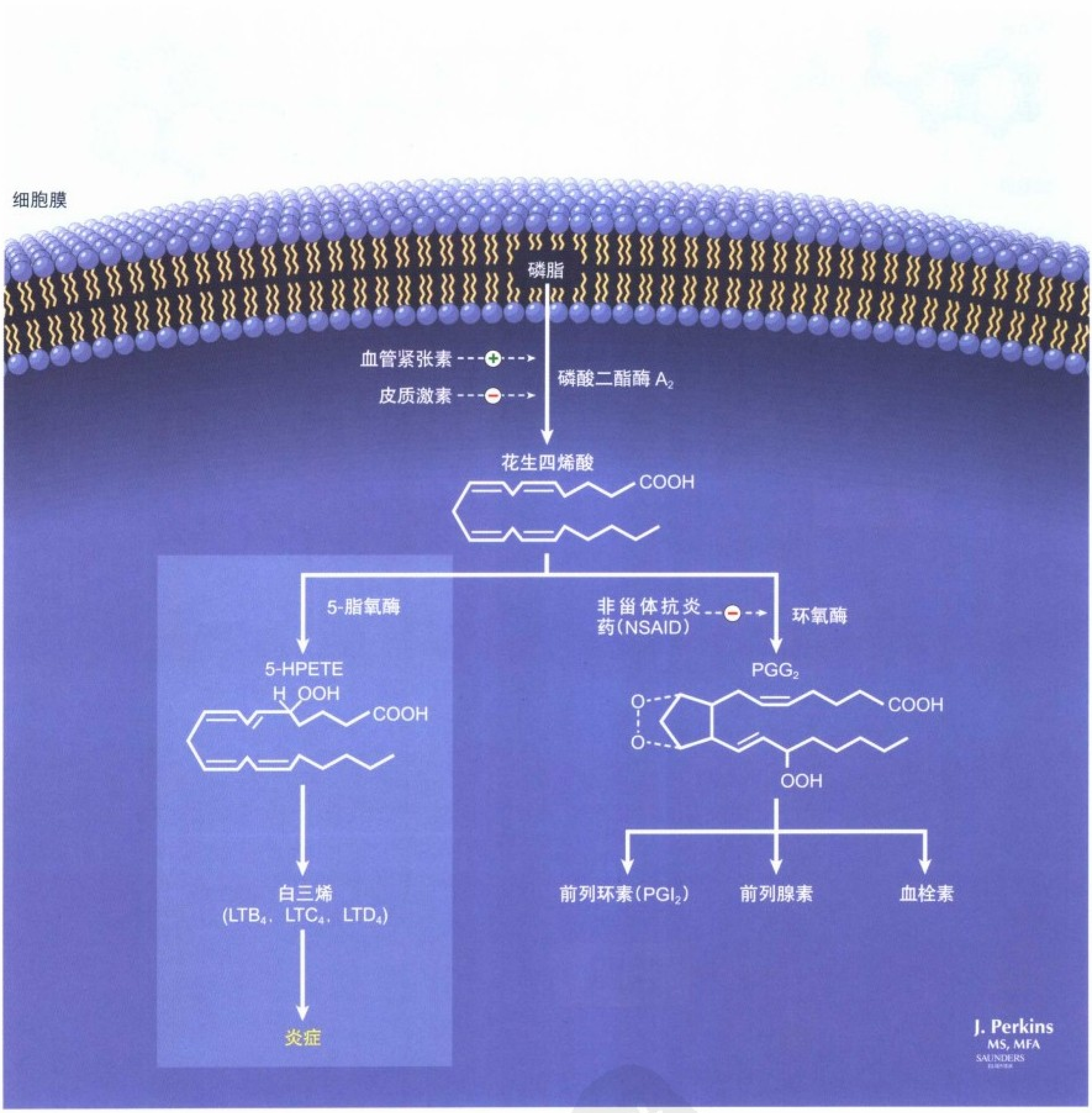


图 7-21 白三烯

白三烯是花生四烯酸的衍生物，参与包括哮喘和过敏反应在内的炎症过程。5-脂氧酶催化花生四烯酸合成不稳定的中间产物，进而转变成白三烯。呼吸道内多种细胞(包括肥大细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞)能合成、储存与分泌多种亚型的白三烯。白三烯 B_4 能吸引其他白细胞，而白三烯 C_4 和 D_4 则可升高支气管反应性，增强支气管收缩，增加粘液的分泌。吸入白三烯可升高支气管反应性，抗原刺激致敏的呼吸道可使白三烯合成增加，这些现象表明了这些炎症介质在哮喘中的病理作用以及开发拮抗白三烯和5-脂氧酶活性的药物是合理的。

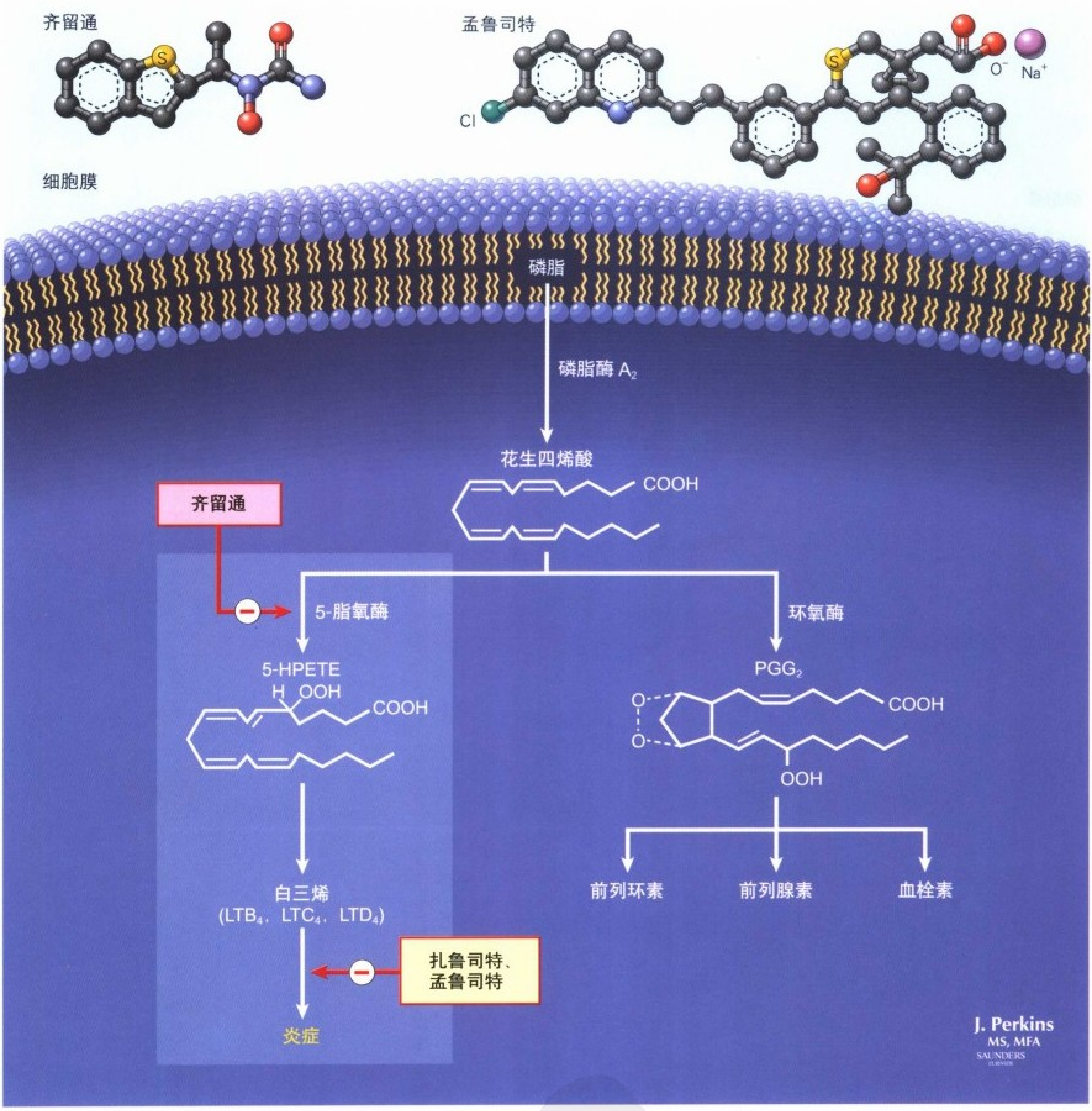


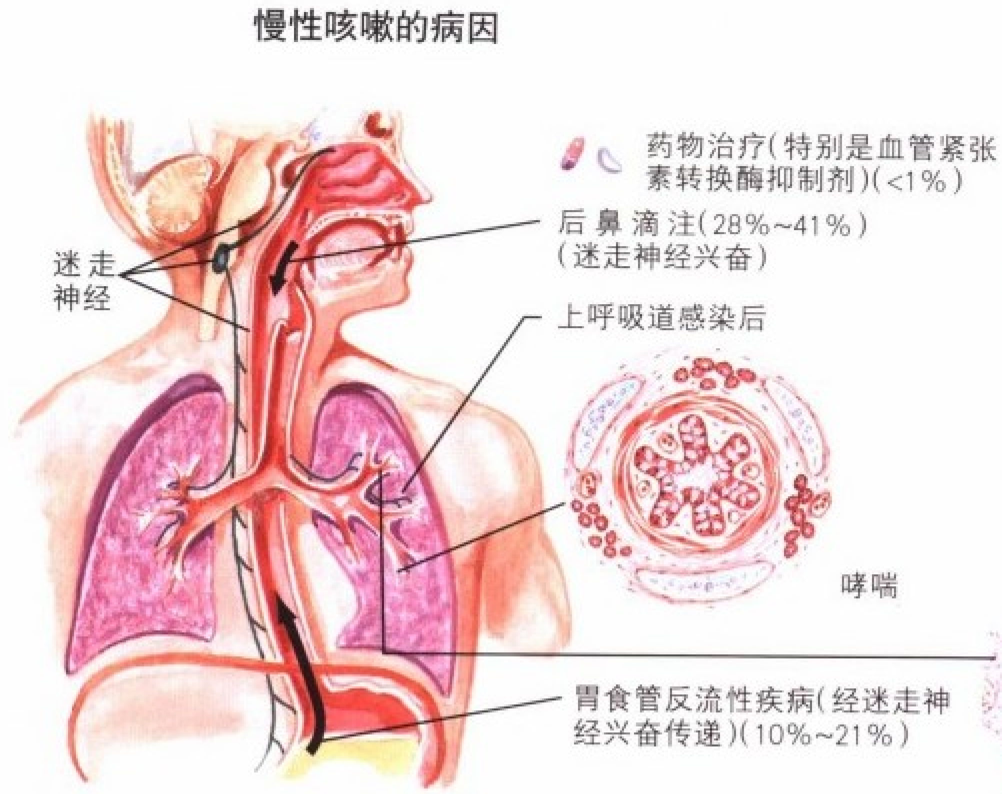
图 7-22 白三烯拮抗剂

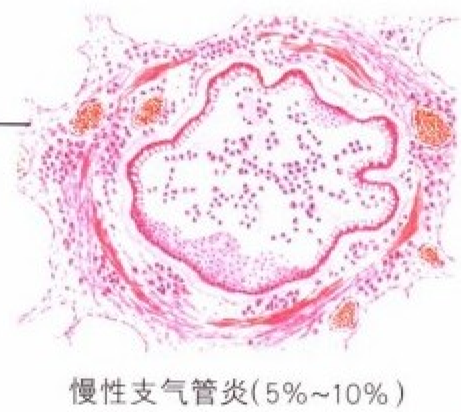
抑制白三烯促炎效应的药物主要有 5-脂氧酶抑制剂和白三烯拮抗剂 2 大类。齐留通通过阻断 5-脂氧酶而减少白三烯的合成，而白三烯 D_4（LTD_4）拮抗剂扎鲁司特和孟鲁司特则通过阻断白三烯受体而抑制炎症介质白三烯的致哮喘效应。合理服用这些药物可以象吸入皮质激素一样降低哮喘的发作频率，但其缓解哮喘症状、降低支气管反应性和改善呼吸道特性的作用不如皮质激素。这些药物与吸入型皮质激素相比的优点是口服安全有效，而这也正是白三烯拮抗剂在儿童中广为应用的主要原因。白三烯拮抗剂也可降低阿司匹林诱发的哮喘反应（近 10% 的哮喘患者受此困扰）。

（谭初兵 译 杜冠华 校）

胸部 X 光照片正常的慢性咳嗽的病因

病因	患病率
后鼻滴注	28%~41%
哮喘	24%~33%
胃食管反流性疾病	10%~21%
慢性支气管炎 感染后（常为病毒性上呼吸道感染）支气管过度反应	5%~10% 10%
支气管扩张	4%
ACE 抑制剂，气管软化，嗜酸性细胞性支气管炎，精神性的，等等	5%





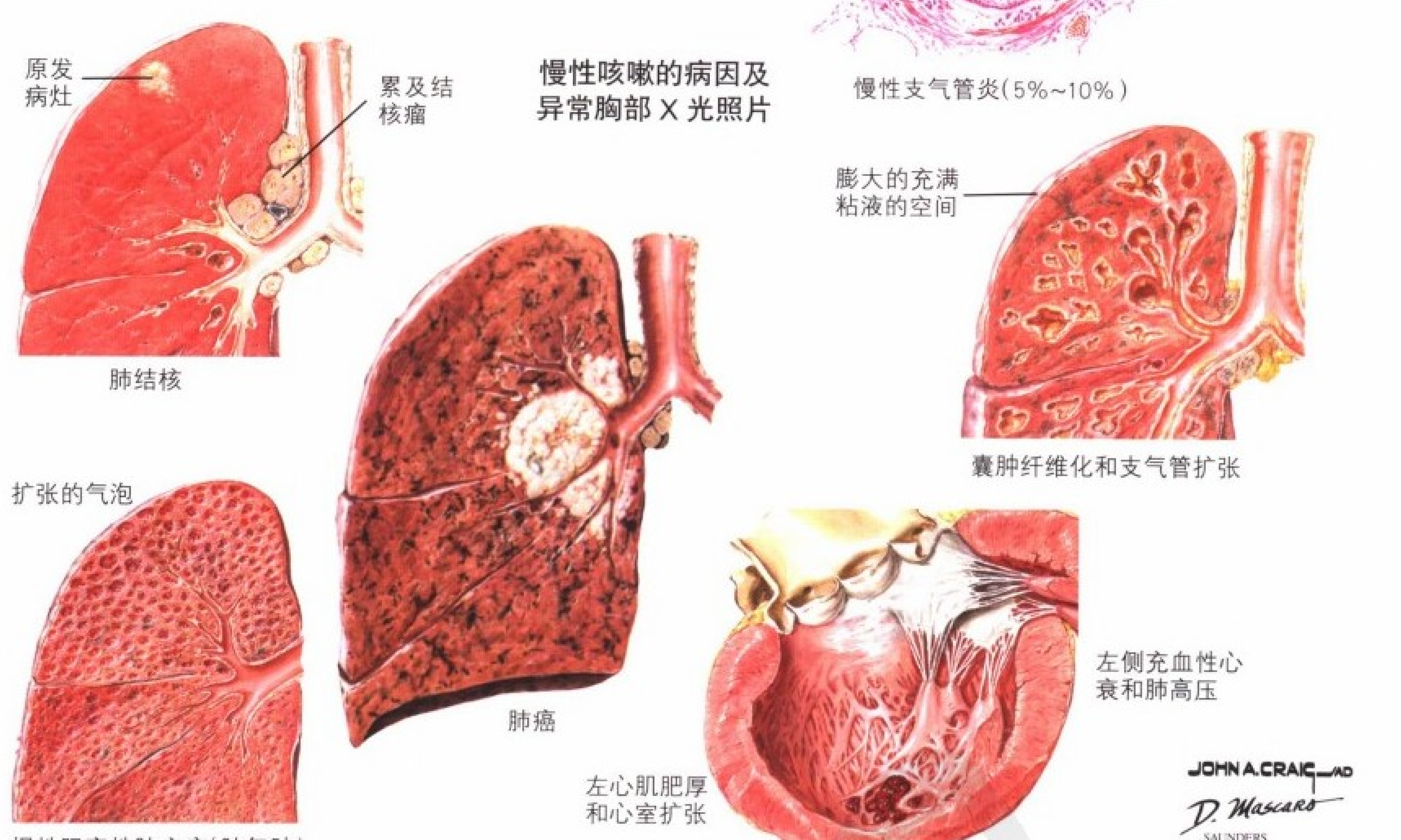


图 7-23　咳嗽

咳嗽——气体从肺强力喷出——是一种突然的、常常是下意识的反射和重要的防御机制。气道的刺激物启动反射，通过兴奋气道，强烈地推动刺激物，然后激活的传入神经从呼吸道通过迷走神经到达延髓。延髓的咳嗽受体激活后启动了一个反射，包括开始吸气（2.5L 空气），加强隔肌、腹肌和肋间肌的收缩，增加肺压，喷出空气和刺激物（100mph）。从鼻腔排到气道的粘液而引起的咳嗽可用止咳药治疗。感染性咳嗽（如支气管炎）病程大概至少两周。持续的、慢性咳嗽（如吸烟者）病程需根据情况而定。咳嗽伴随出血、胸痛、呼吸短促、体重下降或呼吸困难可以表明病变严重。婴儿的咳嗽可以表现为严重的肺功能紊乱。

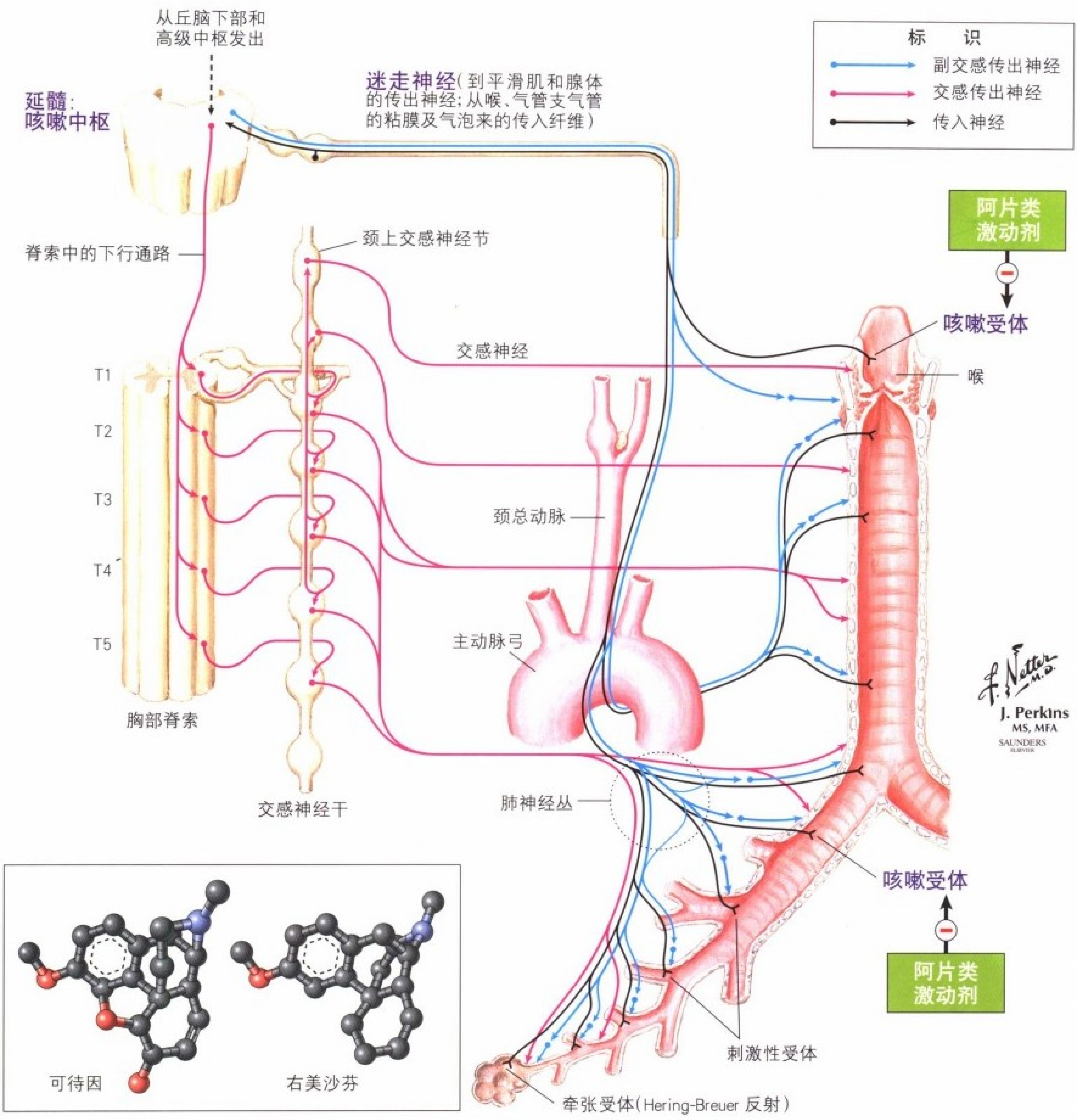


图 7-24　咳嗽抑制药(止咳剂)

咳嗽抑制药是阿片类似物,能减弱中枢咳嗽受体对传入中枢的外周刺激的敏感性。受体的低敏使反射中断,减轻咳嗽。阿片类包括阿片制剂(吗啡和从罂粟植物中提取的药物,如氢化吗啡酮,氢可酮和可待因)和吗啡效应类似的人工合成品。阿片类降低中枢咳嗽受体的敏感性,减少气道粘液的分泌,改变粘液成分。这些药物,可产生许多副作用,包括镇痛、成瘾、镇静、欣快感、呼吸抑制、恶心、呕吐以及便秘。阿片类药物抑制咳嗽所需的剂量应低于其引起大多数不良反应的剂量,特别是引起镇痛和成瘾的剂量。右美沙芬,一种吗啡衍生物和谷氨酸拮抗剂,抑制咳嗽中枢,较其他阿片类副作用少,这也是其成为应用广泛的非处方药的原因。

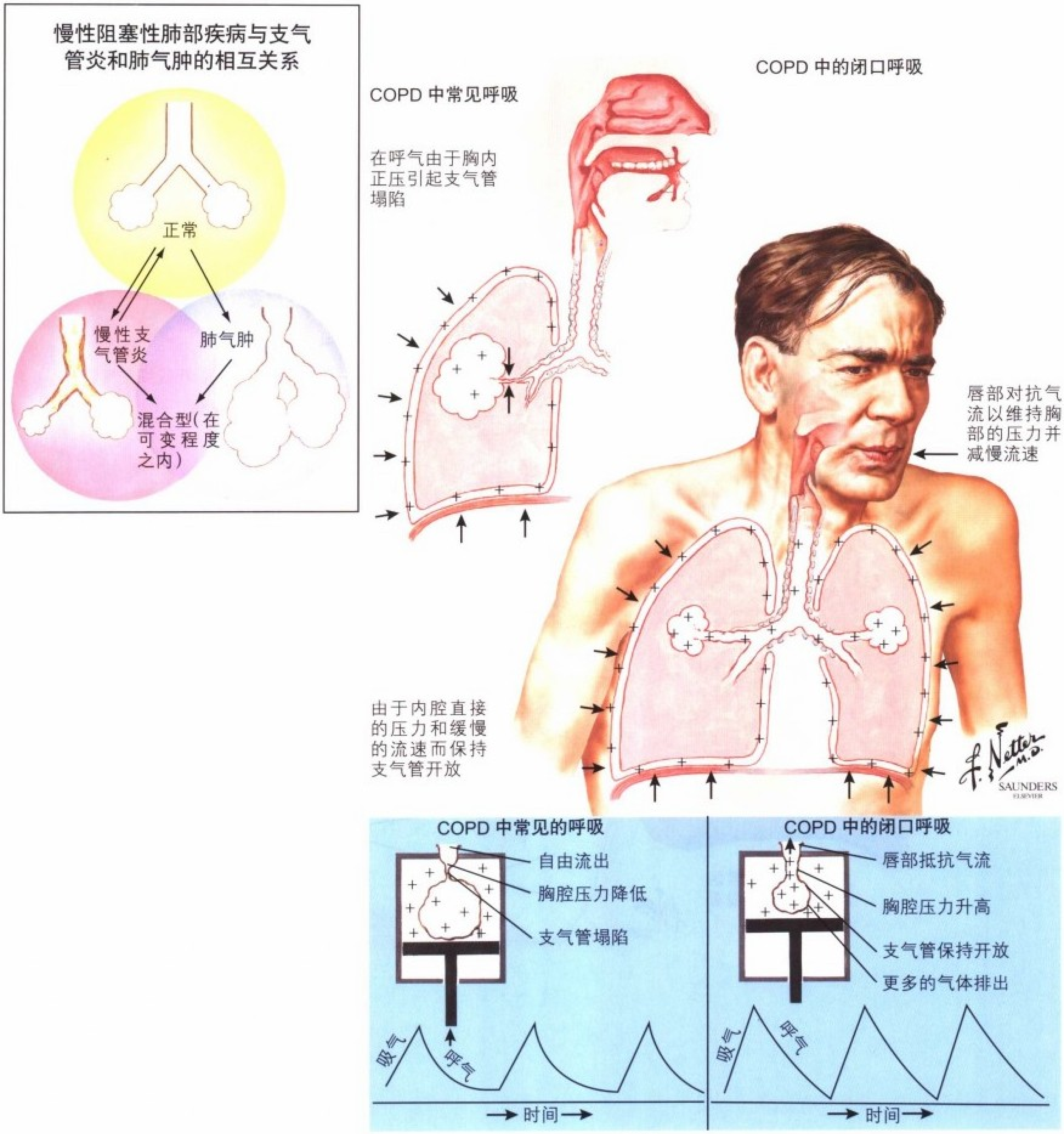


图 7-25　慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)

慢性阻塞性肺部疾病，这个术语用于描述空气流通受阻，包括肺气肿和慢性支气管炎。长期抽烟是最常见的 COPD 病因，占所有病例的近 90%。遗传、被动吸烟、暴露于污染空气及儿童时期呼吸系统感染史也是重要的危险因素。COPD 症状是慢性咳嗽、胸闷、气短及粘液分泌增加。肺气肿通过消弱并破坏肺内的气泡引起不可逆转的肺损伤，可以降低肺弹性并引起气道塌陷和阻塞。慢性支气管炎是一种开始于较小的肺气道、逐渐进展到较大的气道的炎症性疾病。气道中粘液增加和支气管中频繁发生细菌性感染阻碍气体流通，异丙阿托品、茶碱、沙丁胺醇是常用治疗药物。

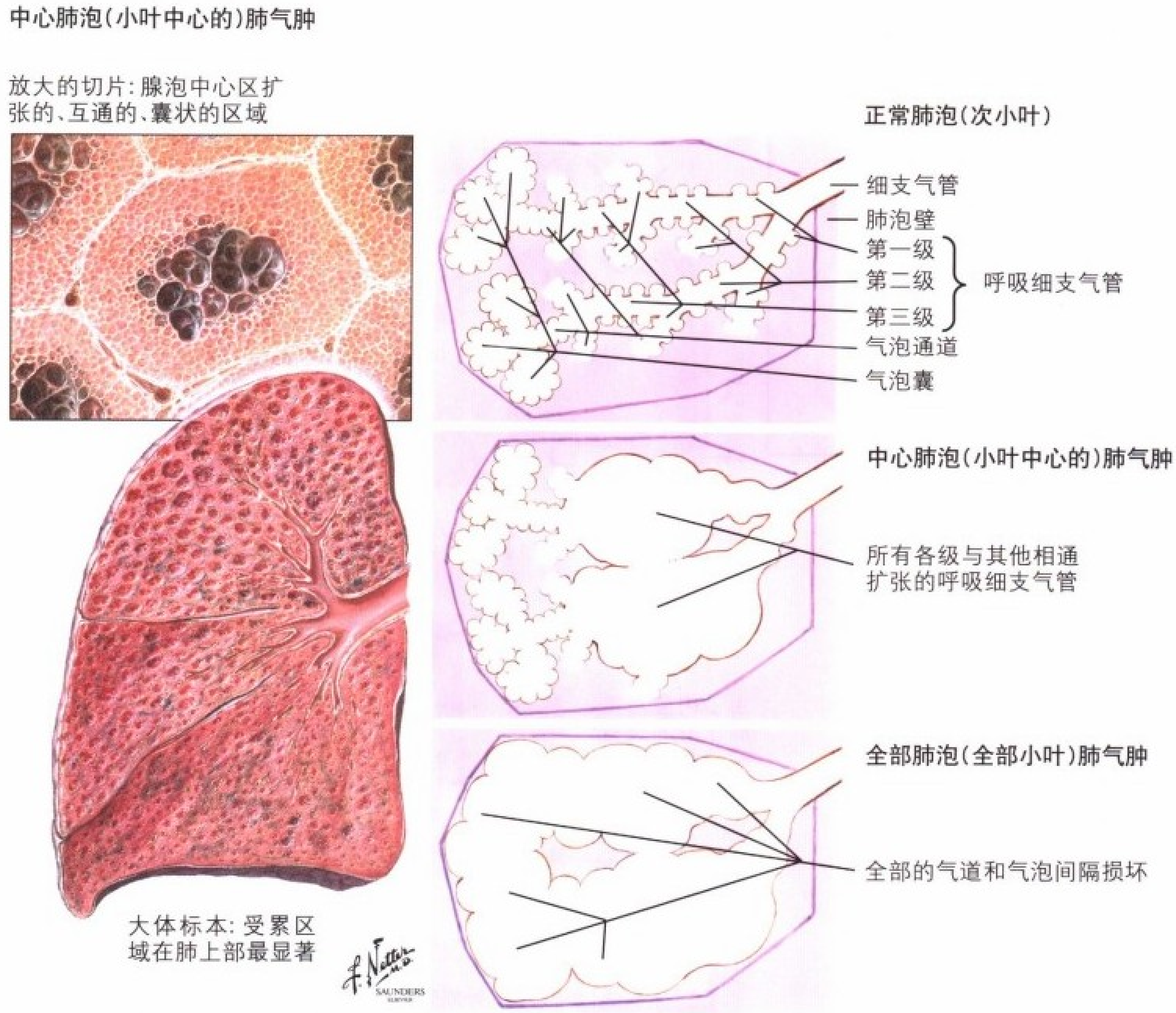


图 7-26　肺气肿

肺气肿是肺泡中的结构过分膨胀的疾病。肺弹性松弛，不能充分扩张和收缩。患者能够吸气，但呼气困难且无效。儿童期肺气肿常与肺先天畸形和 α_1-抗胰蛋白酶缺乏所致。虽然肺气肿在活动性降低的慢性病中位居第九，但其变化是严重的。有些病人从未发展到缺陷和生活不便的阶段，而另一些人的疾病可以恶化至不能呼吸。呼吸短促、慢性咳嗽、发绀(缺氧引起的皮肤青紫)以及用力导致的喘息是最常见的症状。还可出现头昏眼花、焦虑、紧张、乏力、疲惫、损害注意力的集中、白天睡眠过多、失眠。

PDG

肺气肿对肺顺应性和扩散容积(DL_{CO})的作用

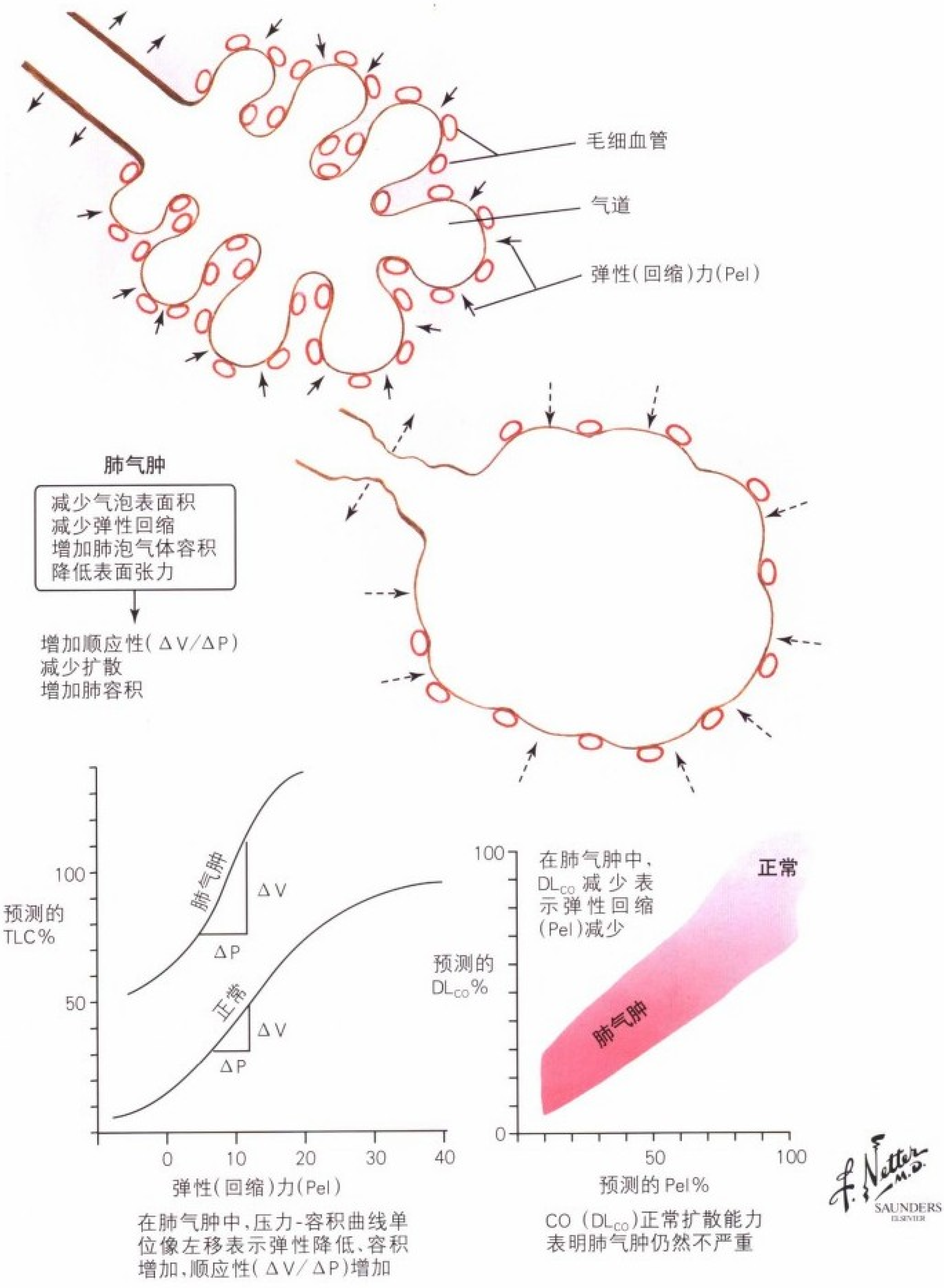


图 7-27 肺气肿:病因

肺气肿最初的原因是吸烟。吸烟和其他的污染促使肺泡内化学物质的释放,损害肺泡壁。因为肺泡承担空气中的氧和血液中的二氧化碳交换,因此在呼吸中起着重要作用。气体很容易通过薄的肺泡壁扩散。对肺泡壁的破坏是不可逆的,结果导致下部肺组织中长久的空洞。肺只能转移少量的氧气到血液中,就引起呼吸急促。肺也可失去弹性,患者呼气极其困难。肺气肿并非突然形成,可在接触吸烟、空气污染及刺激性气体几年之后发生。

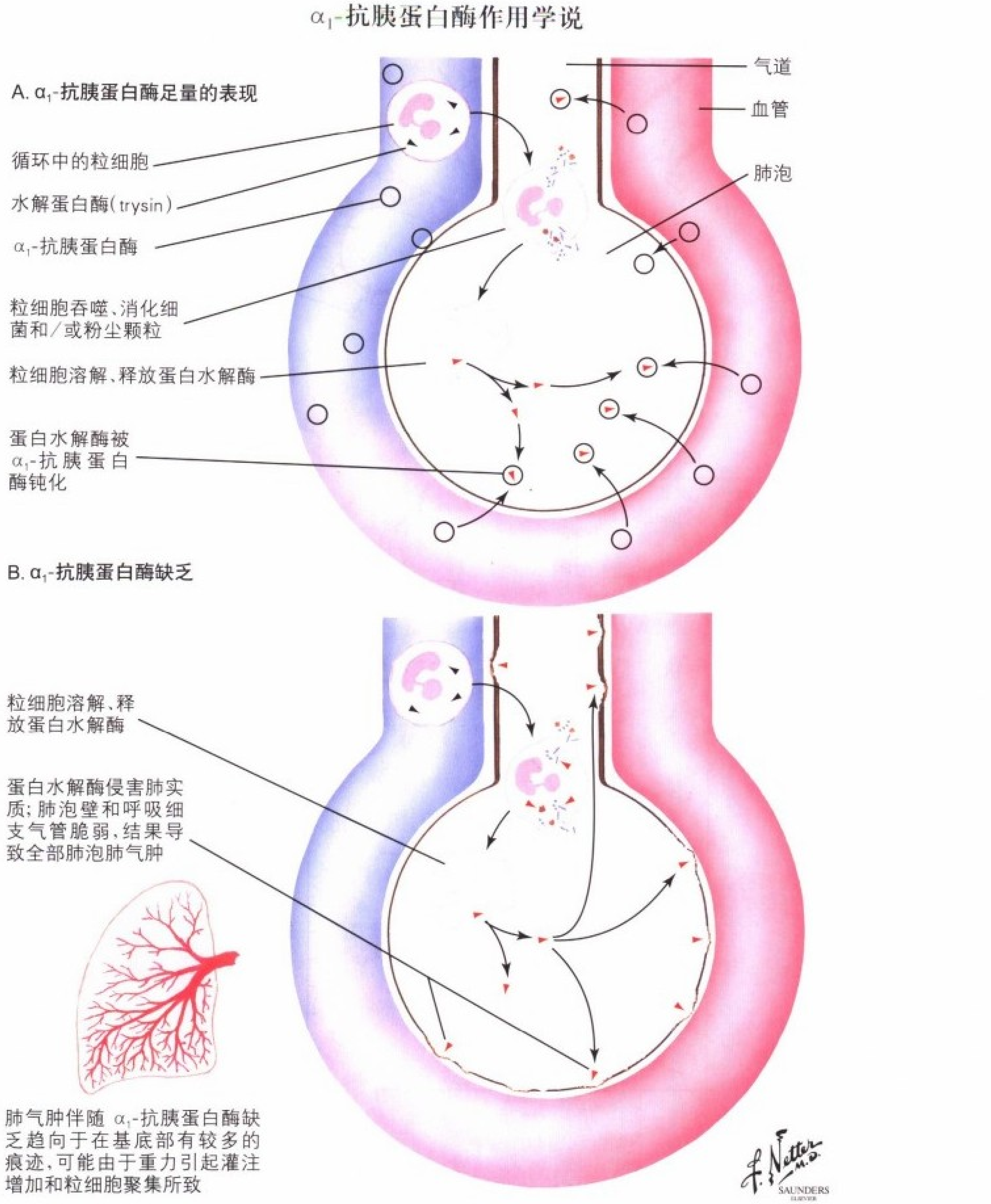


图 7-28 遗传性肺气肿

遗传性肺气肿与 α_1-抗胰蛋白酶缺失有关, α_1-抗胰蛋白酶是一种许多遗传变异的主要血浆蛋白,但缺失者仅有较少部分引起肺部疾患。这种蛋白由肝细胞产生,通过阻断弹性蛋白酶的作用保护肺。弹性蛋白酶由白细胞携带,通过杀灭入侵的细菌和移除微小的粉尘而保护肺组织。α_1-抗胰蛋白酶在保护性酶作用结束后阻断弹性蛋白酶的作用。缺乏 α_1-抗胰蛋白酶的人体内弹性蛋白酶可产生破坏肺泡的作用。静脉注射 α_1-蛋白酶抑制剂可以代替血液中的 α_1-抗胰蛋白酶,是一种新的治疗法。遗传性肺气肿的症状也是通过锻炼、避免感染、氧疗及肺修复来处理。吸烟加速疾病的进程并缩短生存期,因此避免吸烟和被动吸烟是关键。α_1-抗胰蛋白酶缺乏严重的患者可选择肺移植术和肺部分切除术。



图 7-29 慢性支气管炎

支气管是空气通过的通道，与气管和肺泡相连。支气管炎是支气管粘液分泌过多和支气管壁水肿引起发炎所致。许多重感冒的人经历过短暂的急性支气管炎，常常伴有发热、咳嗽、喘息和吐痰症状。慢性支气管炎这一术语被用于当这些症状持续几个月的时候。慢性支气管炎也用于这些症状复发而每次都持续很久的病人。在气体通道中由于支气管壁水肿和粘液分泌不能被清除阻塞气流，很可能在稍用力之后产生气短。慢性支气管炎患者更常见伴有胸部感染。

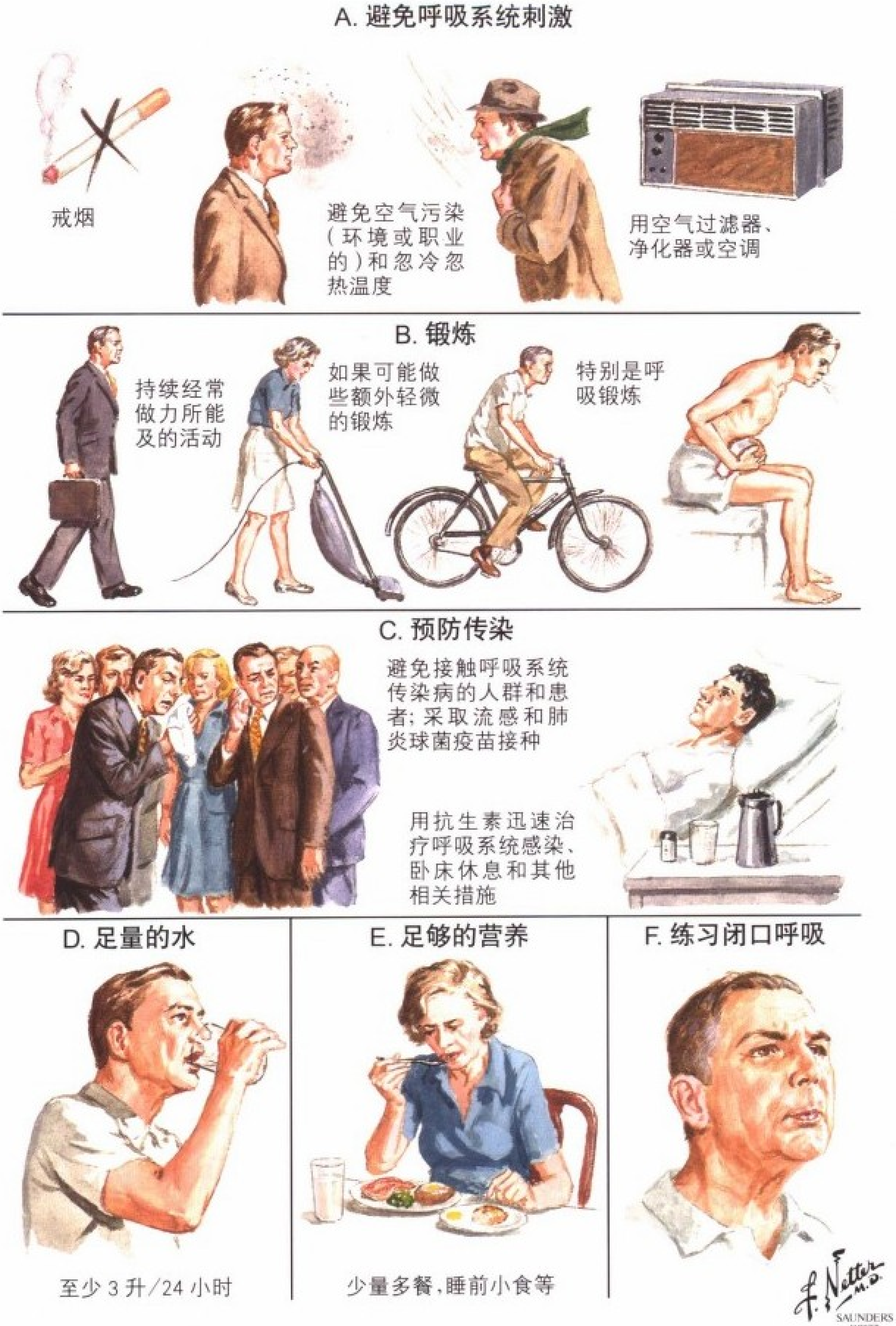


图 7-30 COPD：一般的治疗措施

多种治疗方法可用于严重 COPD 患者(如慢性支气管炎和肺气肿)。传统的治疗采用药物、气雾剂、戒烟、规律锻炼和氧疗。锻炼特别重要，而且应持续锻炼到感觉呼吸困难和气短。呼吸锻炼伴随身体活动，也被用于增强呼吸肌。药物可缓解症状但对 COPD 引起的躯体活动限制极少有重要作用。这些药物包括治疗细菌感染的抗生素、口服药物、支气管扩张剂和其他的吸入性药物。便携式供氧机、肺部分切除术去除损伤的肺组织、肺移植术被用于最严重的 COPD 病例。



图 7-31 COPD：特别药物治疗

COPD 患者特别治疗的药物有短效 β_2 激动剂(如沙丁胺醇)，抗胆碱支气管扩张剂(如异丙阿托品)，长效支气管扩张药(如沙美特罗)，都有助于开放狭窄的气道。皮质类固醇吸入或口服可减轻炎症。抗炎药物的作用还没有很好的阐明，临床研究还在进行中，但用这些药品治疗 COPD 在美国并没有被认可。氧疗法可于急性 COPD（严重低氧血症）。抗生素常用于呼吸系统感染症状出现初期，以预防病变肺组织的进一步损伤。最后，祛痰药可帮助粘液从气道稀释和清除，便于呼吸。支气管扩张剂和肾上腺皮质激素的副作用包括心律失常、咳嗽、类固醇肌病、骨质疏松和白内障。

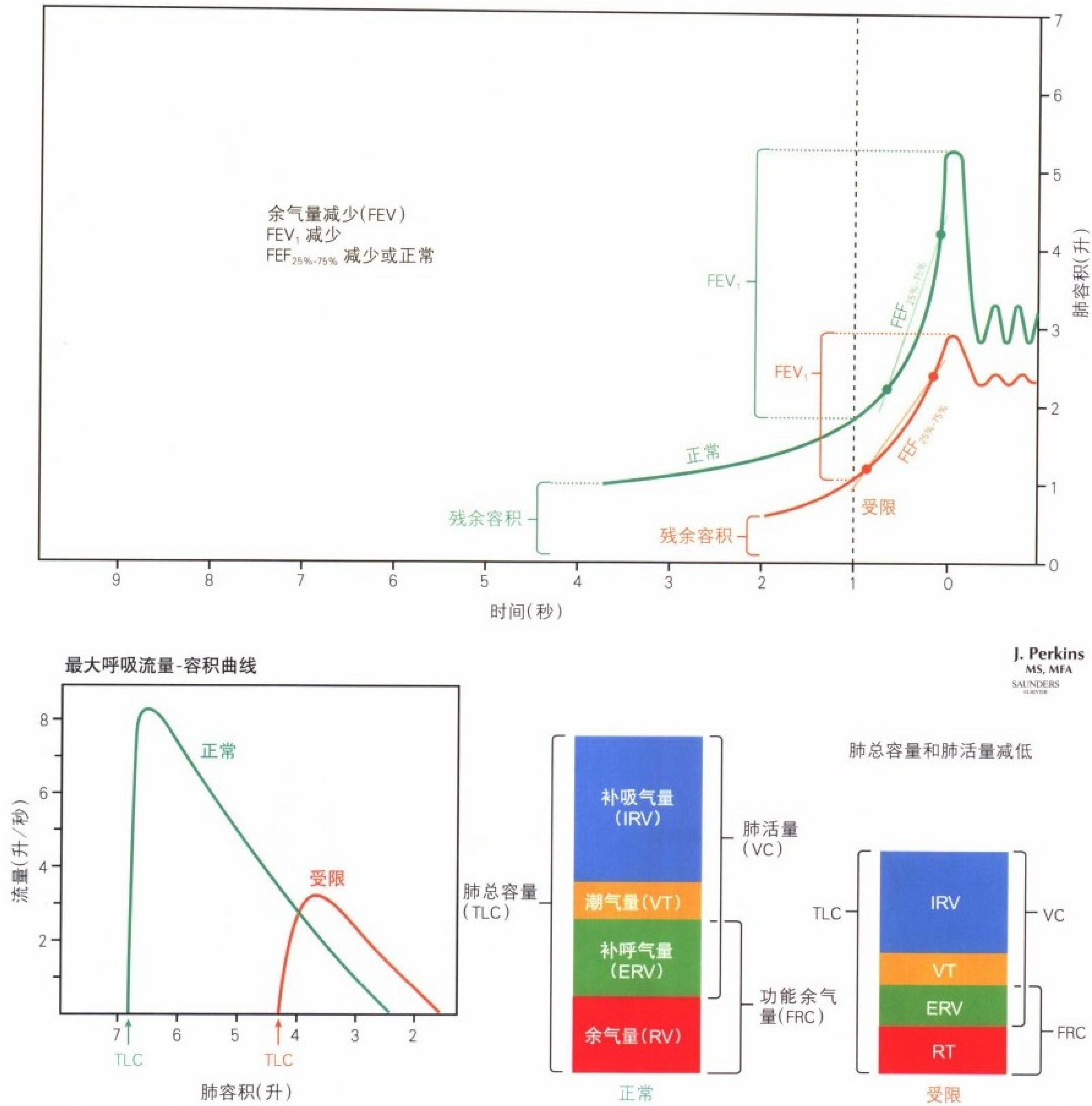


图 7-32　限制性肺部疾病

限制性肺部疾病是因为肺组织的弹性减弱或数量减少而降低吸入气量引起。肺实质改变或胸膜、胸壁或神经肌肉组织疾病可引起肺容积减少。肺总容量、肺活量、静止肺容积常常降低。这些致病因素按解剖学结构分为:(1)肺内(或肺实质)疾病,造成肺组织感染或瘢痕,或导致气道被阻塞(肺炎)。这些疾病包括自发性纤维变疾病、结缔组织病、药物引起的肺疾病、初期肺疾病(例如结节病)。(2)外部(或实质外)疾病影响胸壁、胸膜和呼吸肌(呼吸泵组分),伴有肺活动受限、损伤肺通气功能,呼吸衰竭。皮质类固醇、免疫抑制剂、细胞毒制剂是限制性肺疾病的主要药物。

肺炎球菌性肺炎

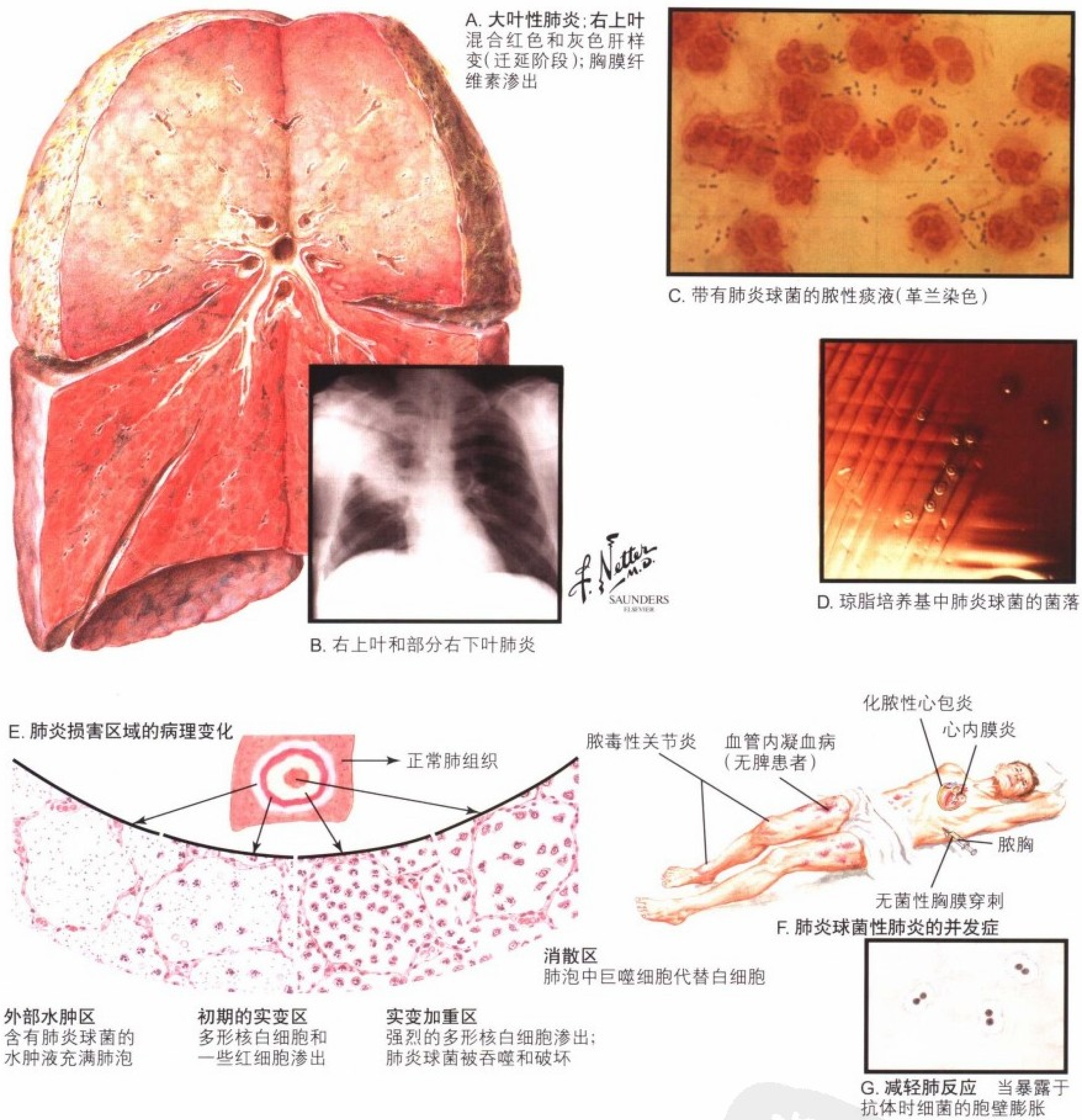


图 7-33　肺炎

肺炎是肺部感染，伴随病变部分的实变，以及渗出物、炎性细胞和纤维蛋白充满肺泡腔。大多数病例由各种微生物感染引起，包括病毒、细菌（例如肺炎链球菌）和寄生虫。肺炎常常在上呼吸道感染之后发生，伴随鼻和咽喉感染是常见累及部位。症状多变并取决于患者的年龄及感染的原因。

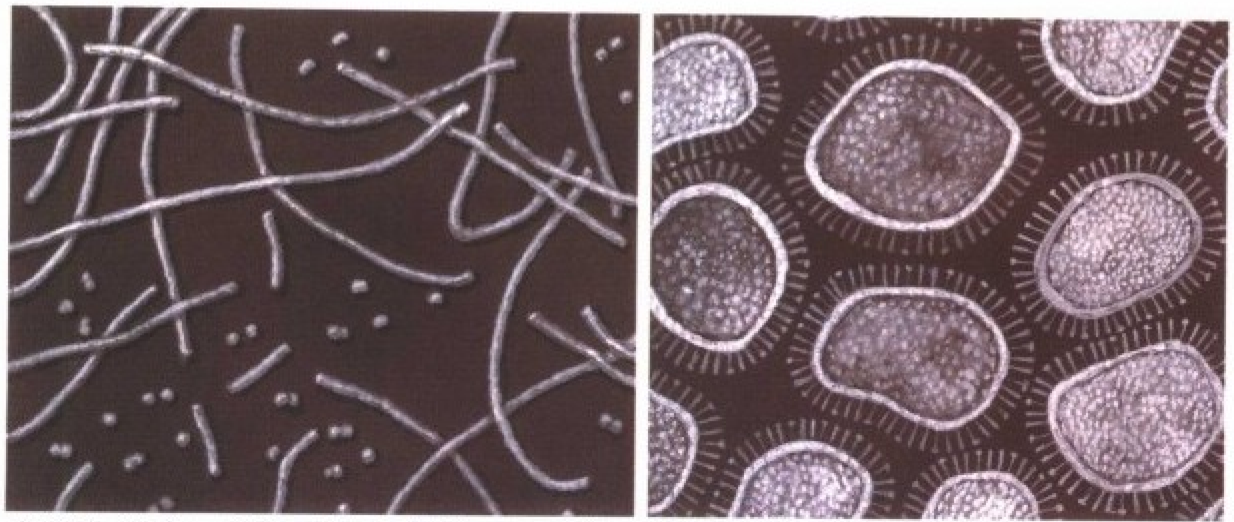
引起肺炎的感染物质

分类	病原体	肺炎类型
细菌	肺炎链球菌 化脓性链球菌 金黄色葡萄球菌 肺炎克雷白杆菌 铜绿色假单胞菌 大肠埃希杆菌 鼠疫耶尔森菌 军团菌 消化链球菌，消化球菌 类杆菌 梭形杆菌 韦永球菌	细菌性肺炎 军团病 吸入性（厌氧性）肺炎
放线菌	伊氏放线菌 星形诺卡尔菌	肺放线菌病 诺卡菌病
真菌	粗球孢子菌 荚膜组织胞浆菌 皮炎芽生菌 曲霉菌 藻菌	球孢子菌病 组织胞浆菌病 芽生菌病 曲霉病 毛霉病
立克次体	伯内特立克次体	Q 热
衣原体	鹦鹉热衣原体	鹦鹉热 鸟疫
支原体	肺炎支原体	支原体肺炎
病毒	流感病毒，腺病毒，呼吸合胞病毒，等	病毒性肺炎
原虫	肺孢子虫	肺孢子虫肺炎（原生质细胞肺炎）

图 7-33　肺炎（续）

肺炎的症状开始出现在感冒或咽喉痛 2 或 3 天后，包括发热、寒战、咳嗽、呼吸急促、喘息、呕吐、胸痛、腹痛、活动减少和食欲下降。严重的病例，特别是儿童，嘴唇、指甲表现青紫或灰暗。治疗措施是用抗生素治疗细菌感染，但其对病毒没有作用。难以区分的病毒性肺炎和细菌性肺炎，可给予抗生素。

流感病毒及其流行病证据



电镜显示流感 A_2 病毒；丝状和球形（×10 000）　　高倍（×300 000）观察病毒片段



流感病毒侵入鸡胚绒毛膜细胞。A. 附着在细胞膜。B. 病毒被细胞膜包裹融合。C. 穿透进入胞浆



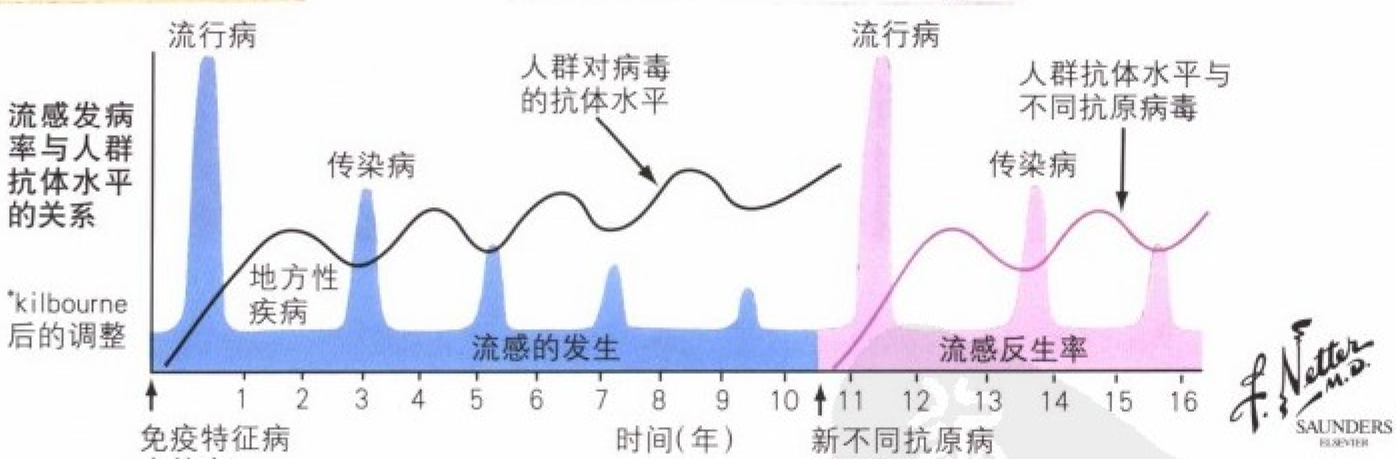


图 7-34　病毒性肺炎

病毒性肺炎是由病毒（如流感病毒、副流感病毒、腺病毒、鼻病毒、单纯疱疹病毒、呼吸合胞病毒、汉滩病毒或巨细胞病毒）感染引起的肺部炎症。抗流感病毒和呼吸合胞病毒的疫苗可用于高危患者。抗生素治疗病毒性肺炎无效，但一些危险的状况可用抗病毒药（如利巴韦林）治疗。

流感肺炎

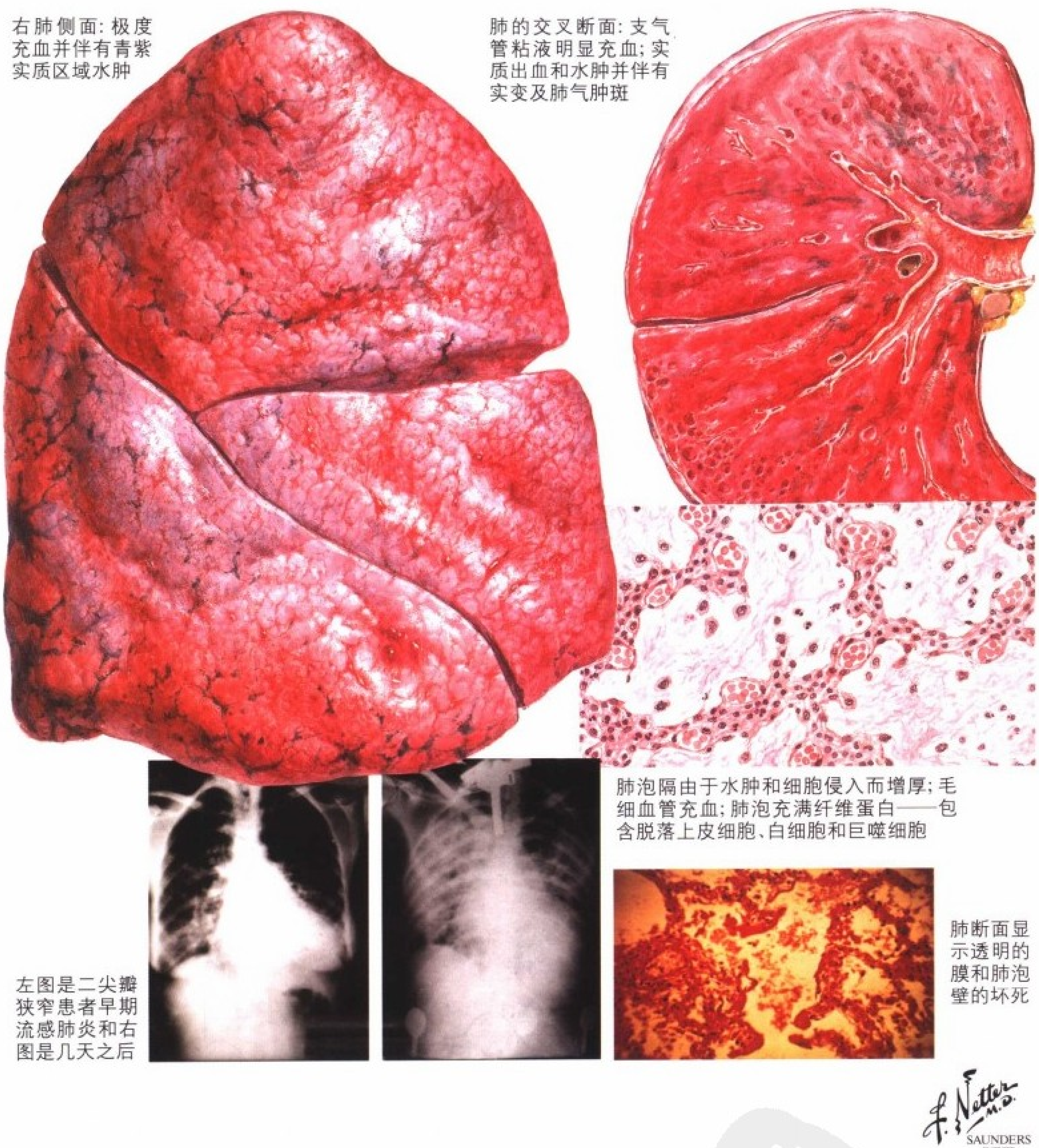


图 7-34　病毒性肺炎（续）

病毒性肺炎的其他支持疗法包括湿润空气、增加空气流通和供氧。在不治疗情况下，绝大多数病毒性肺炎发病 1-3 周内缓解，但有些迁延较久，引起更严重症状时需住院治疗。严重的感染可以导致呼吸衰竭、肝衰竭和心脏衰竭。

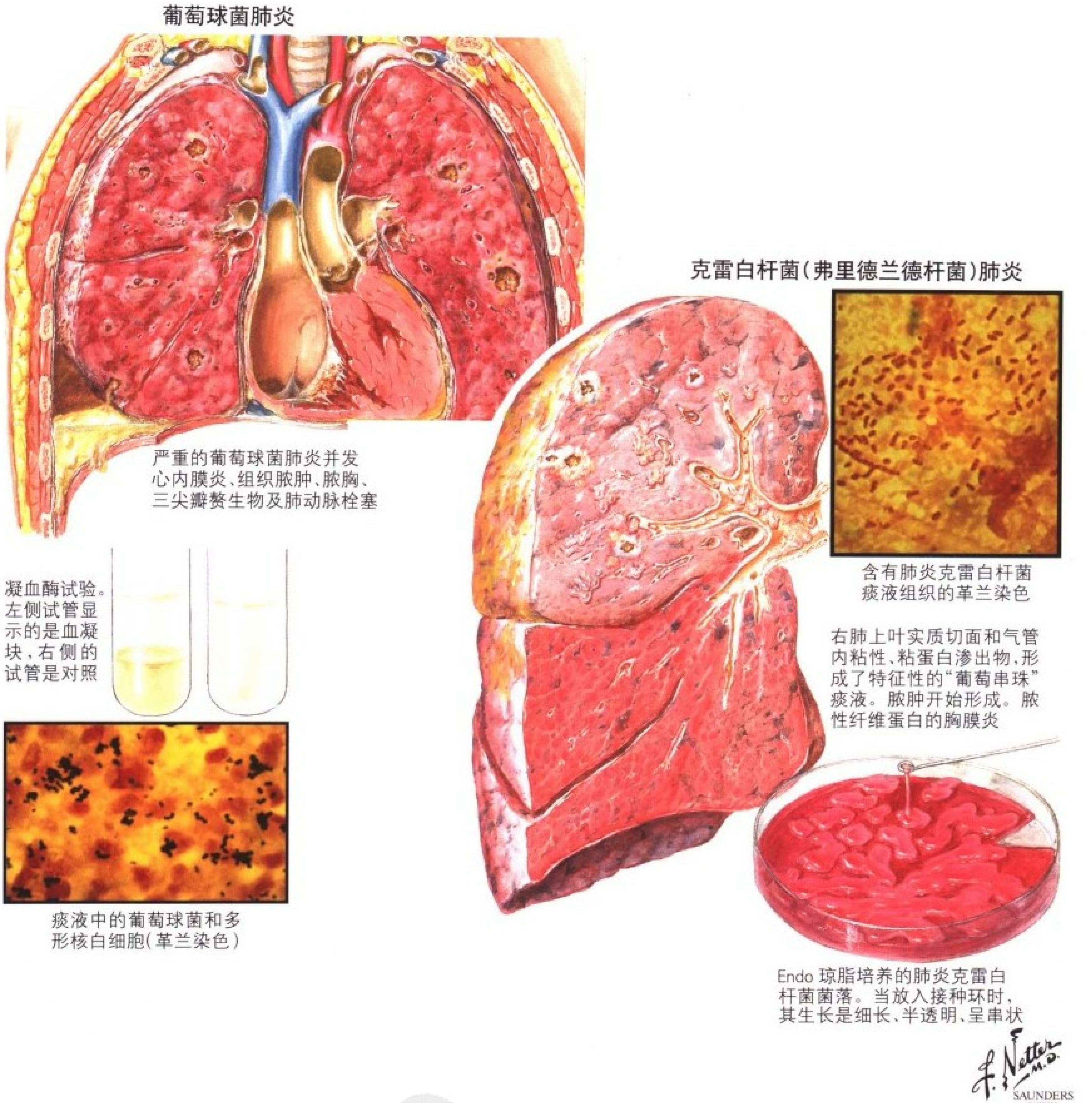


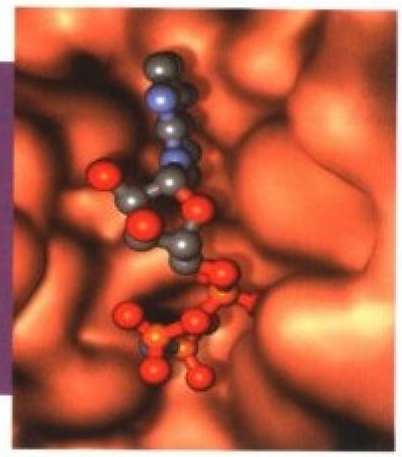
图 7-35　细菌性肺炎

细菌性肺炎，是由肺部细菌感染引起的炎症、水肿、充血，常常在冬季发生。通常继发于感冒，起病突然，并伴有发热和寒战。常见呼吸困难和咳嗽并伴有血样粘痰或黄色粘痰；其他的症状有呼吸急促、乏力、腹痛和发绀。常用抗生素和加湿器(稀释粘痰且易于咳出)治疗。大多数感染性肺炎病例由细菌引起，其中近 70% 病例由肺炎球菌(*Spneumoniae*)引起。在易感个体，当这些细菌转移到低位呼吸道就引发疾病。肺炎球菌是通过感染患者的飞沫或直接接触而传播，潜伏期是 1~3 天，治疗选用青霉素或红霉素使患者减少传染性，并可很快恢复。肺炎球菌疫苗可用于严重感染的高危人群(例如 65 岁以上的老年人)。

（张丹参 译　杜冠华 校）

第八章

生殖系统疾病治疗用药



概述

性激素包括雄激素、黄体酮和雌激素。它们是由生殖腺和肾上腺所产生，是受孕、胚胎成熟、青春期第一、第二性征发育所必需的。在治疗上，激素用于避孕，作为绝经后综合征、乳腺癌以及性腺功能减退的替代疗法。

复方口服避孕药(COC)有多种不同的配方，可以阻断大约98%患者的排卵。乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)和炔雌醇甲醚(mestranol)是常用的雌激素；去氧孕烯和诺孕酯是常用的黄体酮。仅仅用黄体酮来避孕是抑制或者延迟排卵，紧急避孕如米非司酮(RU-486)和米索前列醇合用于终止怀孕。尽管口服避孕药有一定的副作用，这些副作用与避孕无关，但是有益的，例如降低卵巢囊肿的风险，改善月经和生殖系统异常，痤疮以及妇女多毛症等。它们能用来降低赘生物是有争议的。

雌激素在激素替代疗法中用于治疗绝经后综合征包括血管舒缩，泌尿生殖器萎缩，骨质疏松症等的剂量要少于口服避孕药。对于绝经后妇女，运用雌激素来治疗，它的心血管保护、神经保护以及致癌性一直存在着争议，因此也是相当多研究的焦点。

一些激素样药物有不同的治疗用途，它的雌激素样活性具有组织选择性(选择性雌激素受体调节剂)，包括预防和治疗乳腺癌(他莫昔芬)和骨质疏松症(雷洛昔芬)。

月经周期不排卵的不育症可以用抗雌激素类药物治疗，如氯米芬。

在卵巢发育不全的女性患者，通常雌激素和黄体酮一起使用来治疗，重现青春期的大部分表现。睾酮替代疗法常用来治疗男性患者性腺功能减退。

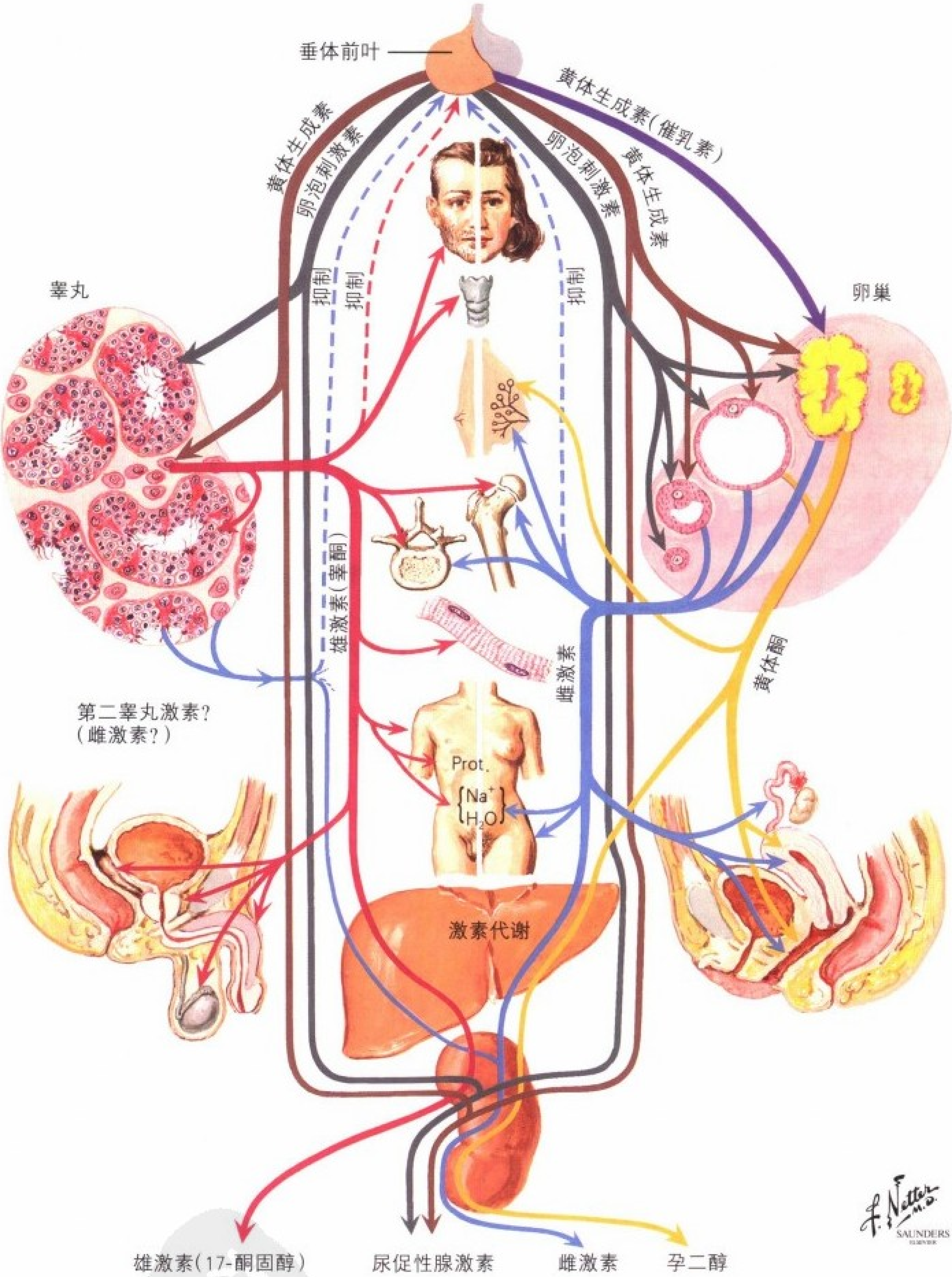


图 8-1 生殖系统的组织结构

性激素包括黄体酮,雌激素和雄激素。它们是由性腺和肾上腺所产生,是受孕、胚胎发育、以及第一、第二性征发育所必需的。例如,月经周期是由包括下丘脑,垂体,以及卵巢在内的神经内分泌激素所调控。为调控这个周期,下丘脑释放促性腺激素释放激素,它引起垂体前叶释放促性腺激素,黄体生成素和卵泡刺激素,这些激素对卵巢产生作用。雄激素属于类固醇,不管是对于女性还是男性,它都具有合成代谢和雄性化效应。睾酮主要在睾丸间质细胞合成和分泌,也在女性的卵巢和肾上腺生成,是人体内的主要雄性激素。睾酮分泌也受下丘脑-垂体系统所调控。

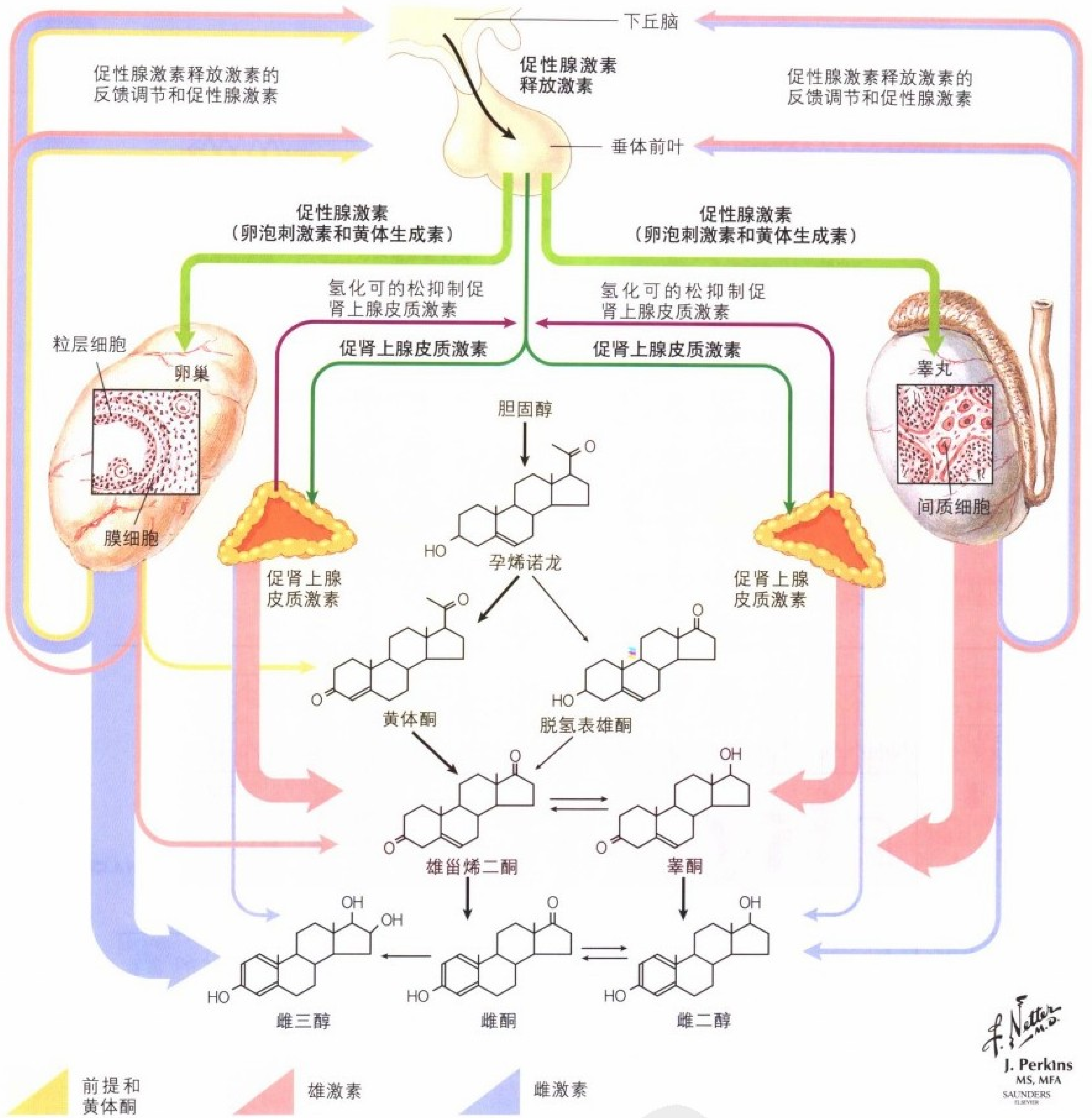


图 8-2 雌激素和睾酮的调节

雌激素有几种不同的合成途径，雌二醇是最有效的，雌酮和雌三醇只有雌二醇效能的十分之一。女性的许多器官和生理过程都受到雌激素的影响，其中最大的功效就体现在月经周期上。为了调控这种周期，下丘脑周期性地分泌促性腺激素释放激素，从而引起垂体后叶释放黄体生成素和卵泡刺激素，这两种激素对卵巢卵泡的生长和成熟起重要的作用，也可以调控雌激素和黄体酮的产生，雌激素和黄体酮可反馈作用于垂体和下丘脑，发出何时开始或者停止释放促性腺激素释放激素、卵泡刺激素和黄体生成素。在男性，下丘脑和垂体后叶也可影响卵泡刺激素（刺激精子发生）和黄体生成素（促进睾丸间质细胞类固醇生成）。类固醇生成的睾酮通过负反馈作用于垂体和下丘脑，抑制激素的产生和促性腺激素释放激素，卵泡刺激素和黄体生成素的释放。

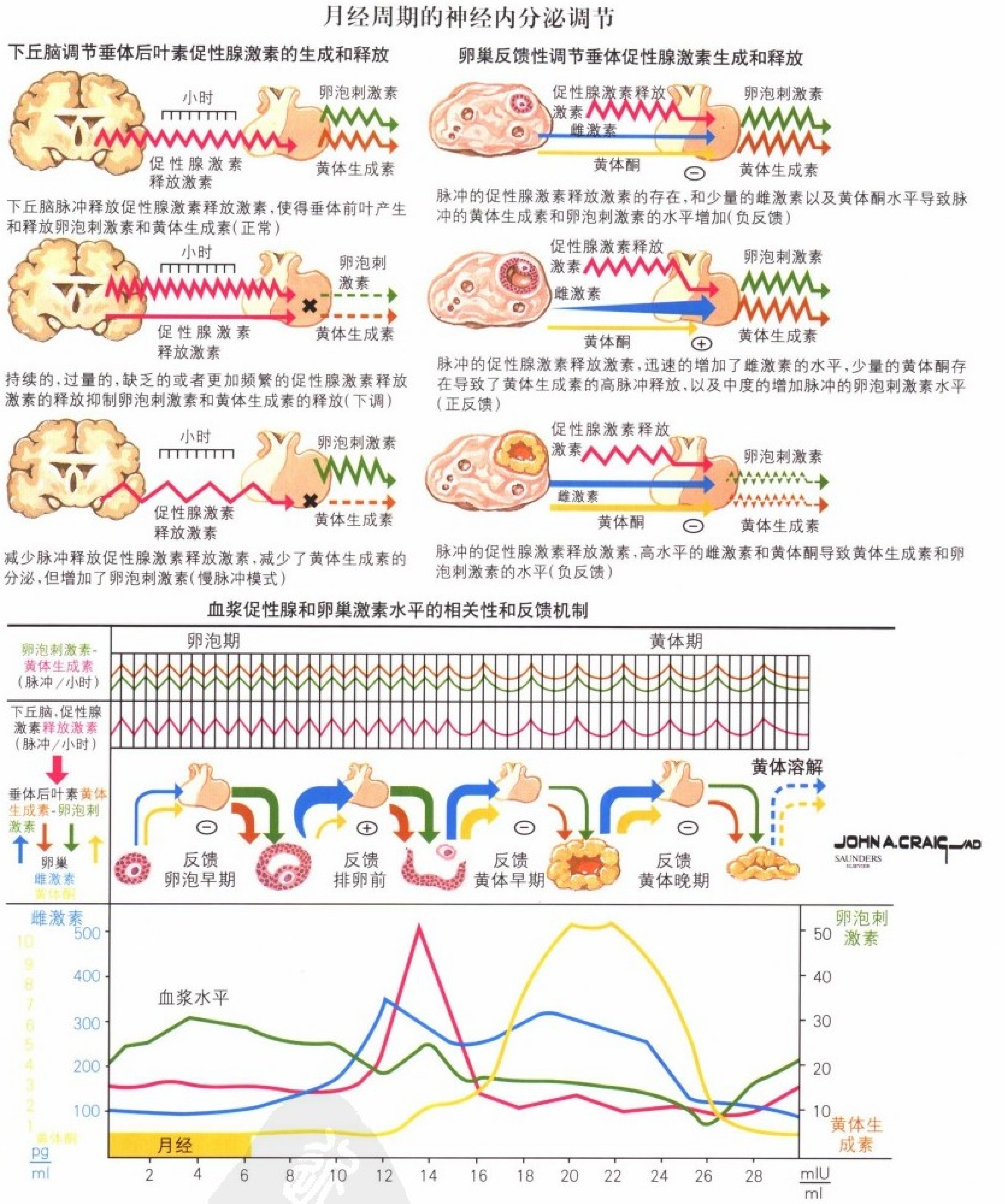


图 8-3　正常的月经周期

在早期(卵泡期)，下丘脑释放促性腺激素释放激素(GnRH)，引起垂体前叶释放黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)。这些促性腺激素引起 Graafian 小体卵泡成熟，分泌雌激素。雌激素抑制脑垂体，降低了腺体释放黄体生成素和卵泡刺激素(负反馈)。在中期，雌激素刺激脑垂体释放促性腺激素出现峰(一个简单的正反馈效应)，刺激卵泡破裂和排卵。破裂的卵泡转变成黄体，月经来潮前 14 天(黄体期)在黄体生成素影响下产生黄体酮和雌激素。黄体酮促进子宫内膜增生，为胚胎植入提供场所并发挥分泌功能。受孕引起黄体酮持续分泌，子宫内膜越来越适合受孕。如果没有受孕，黄体会阻止黄体酮的释放并终止其功能，激素水平降低，进而月经周期开始。

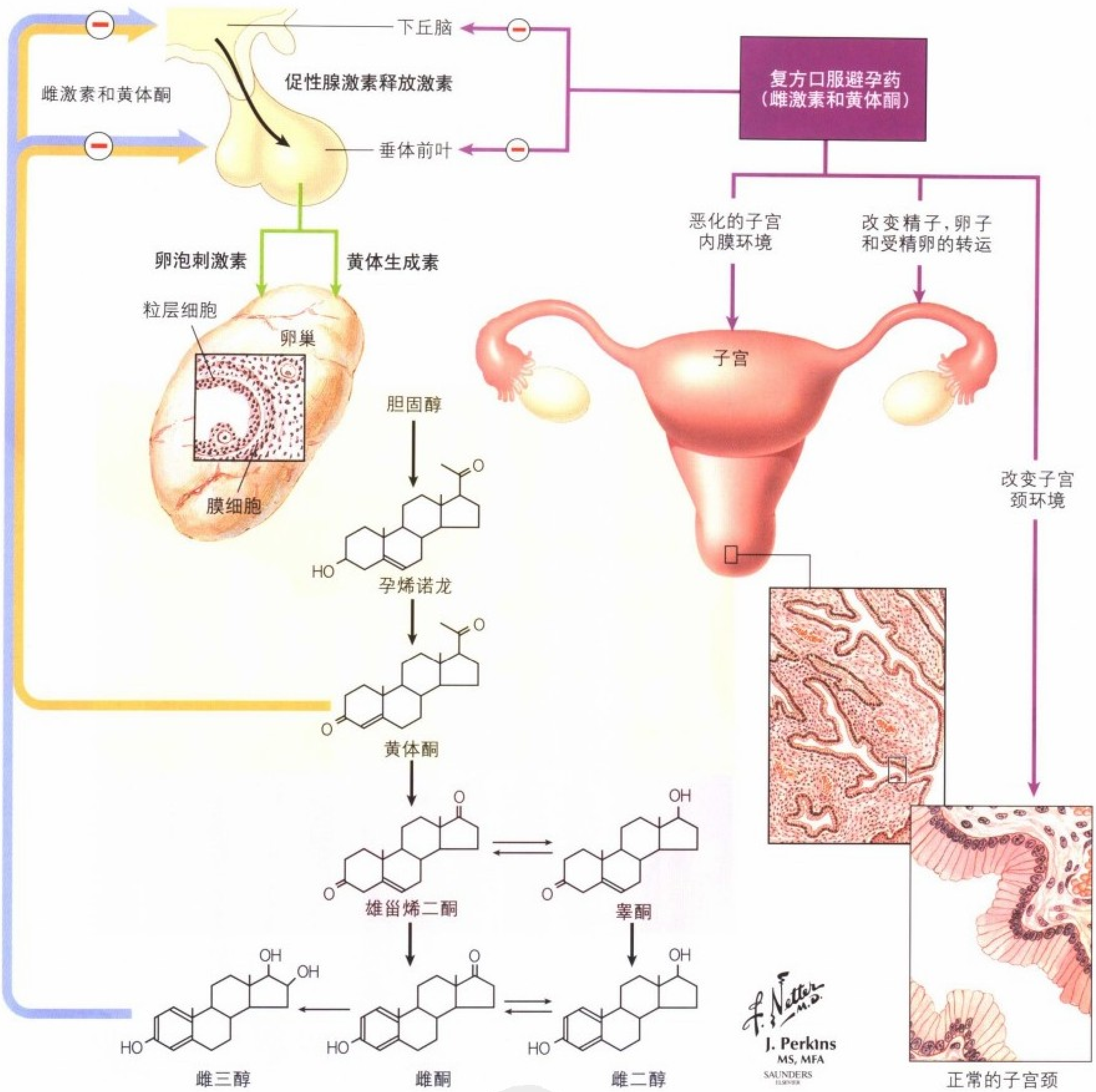


图 8-4 复方口服避孕药

复方口服避孕药是由雌激素和黄体酮所组成,它通过以下几种机制来阻断受孕。它通过下丘脑的负反馈机制,改变了垂体前叶卵泡刺激素和黄体生成素的分泌,进而抑制排卵。在月经周期的卵泡期,雌激素抑制了垂体释放的卵泡刺激素和中期的促性腺激素峰。黄体酮抑制雌激素诱导的黄体生成素峰。复方口服避孕药也能使生殖道发生改变,黄体酮很可能通过改变宫颈粘液,即使发生排卵也不利于精子的穿透;还可以使子宫内膜的环境改变而不利于受精卵植入。复方口服避孕药也引起精子、卵子和受精卵通过输卵管的转运。



图 8-5 复方口服避孕药的主要副作用

主要的副作用和雌激素、黄体酮的缺乏以及过量相关，包括胸部丰满度、抑郁、眩晕、水肿、偏头痛、呕吐。血清脂蛋白改变：雌激素增加了高密度脂蛋白的水平，降低了低密度脂蛋白的水平；黄体酮（特别是炔诺孕酮）引起相反的作用。复方口服避孕药与胆囊疾病、胆汁郁积以及异常地葡萄糖耐受相关。假如有脑血管、血栓疾病、雌激素依赖的肿瘤、生殖器异常出血、慢性糖尿病或者是肝脏疾病存在时，不应使用复方口服避孕药。其有益的方面包括降低卵巢囊肿、良性乳腺疾病、异位妊娠的危险性，改善月经前的症状、痛经、子宫内膜异位、痤疮和多毛症。复方口服避孕药降低子宫内膜和卵巢肿瘤的发生率；它引起其它肿瘤的原因是有争议的。其它药物——抗菌素（例如四环素）、利福平、利福布汀、抗惊厥剂——可以降低复方口服避孕药的功效。

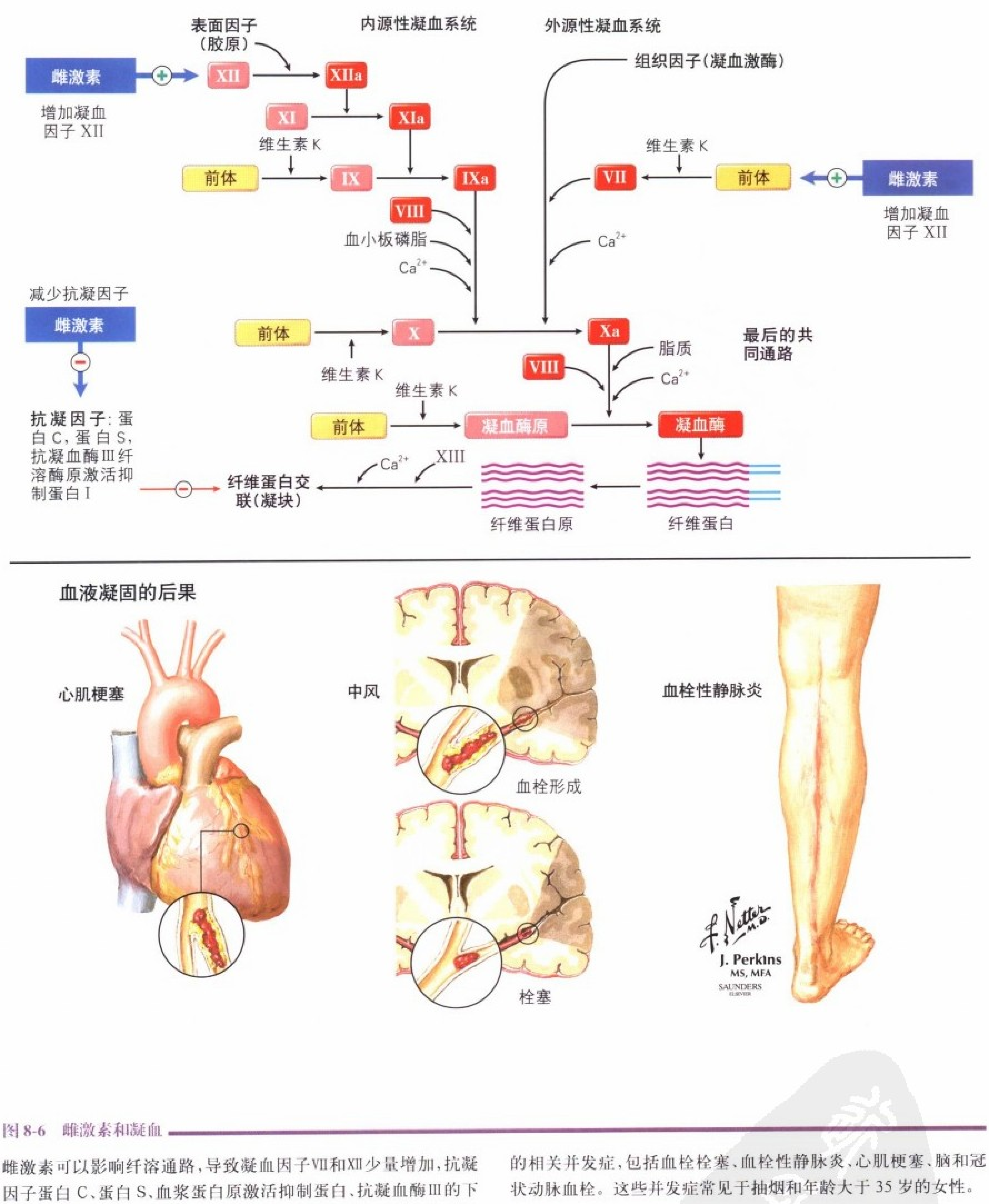


图 8-6　雌激素和凝血

雌激素可以影响纤溶通路，导致凝血因子Ⅶ和Ⅻ少量增加，抗凝因子蛋白 C、蛋白 S、血浆蛋白原激活抑制蛋白、抗凝血酶Ⅲ的下降。雌激素由于干扰了凝血和抗凝血之间的平衡，可以产生严重的相关并发症，包括血栓栓塞、血栓性静脉炎、心肌梗塞、脑和冠状动脉血栓。这些并发症常见于抽烟和年龄大于 35 岁的女性。

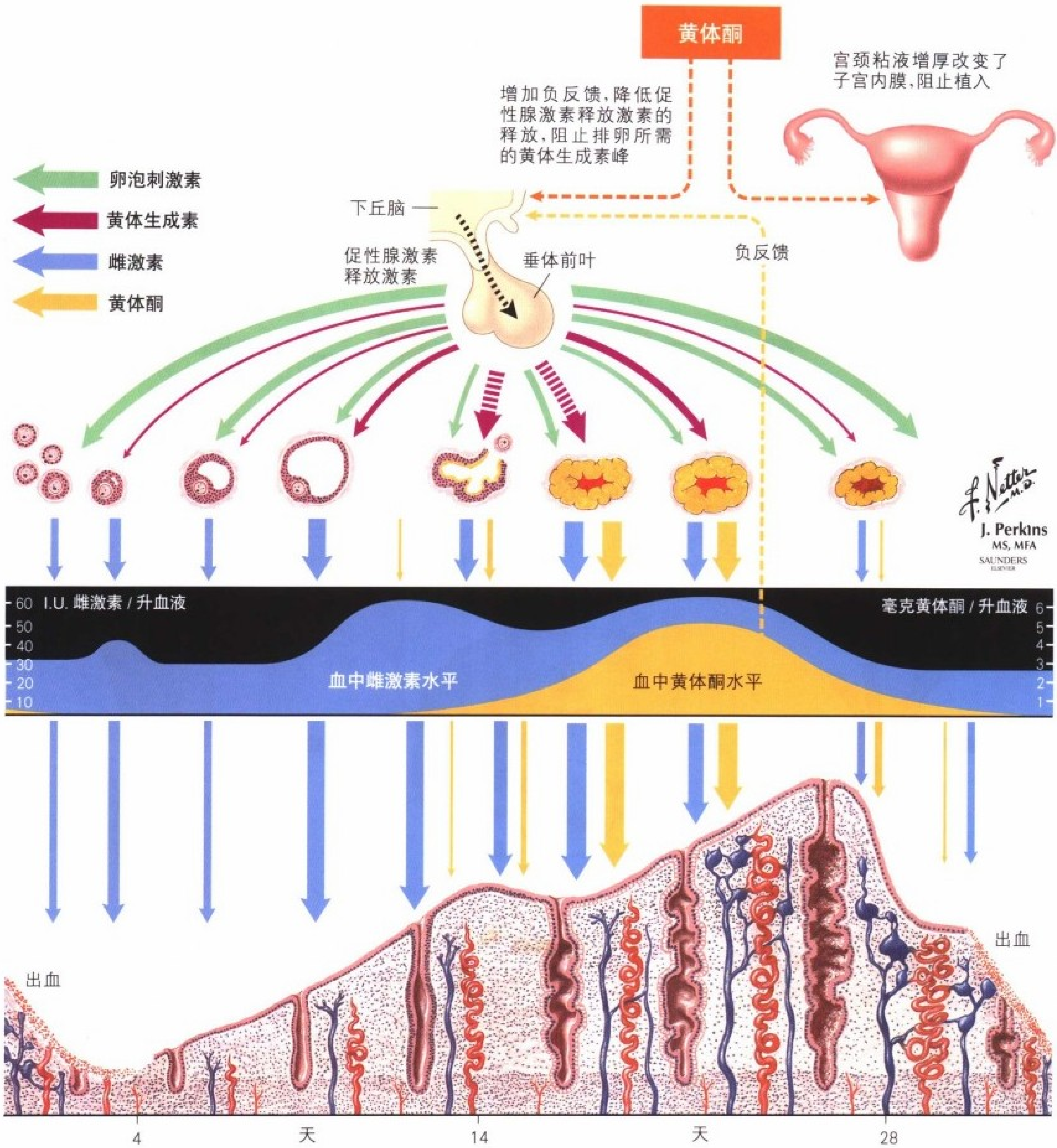


图 8-7 黄体酮单一避孕疗法

黄体酮可以增厚宫颈粘膜，降低精子的穿透力以及改变子宫内膜从而抑制植入。目前可用的黄体酮制剂有丸剂，长效黄体酮针剂，植入片。丸剂包括炔诺酮和炔诺孕酮，每日服用；因为它们仅仅阻断 60%～80% 的排卵期，所以没有复方口服避孕药作用强。针剂甲羟孕酮醋酸盐（MPA）可以损害受精卵的植入，产生较高的血浆水平足以抑制排卵，它抑制排卵的机制就是减慢促性腺激素释放激素的释放，从而阻止了排卵所必需的黄体生成素的增加。黄体酮植入剂（含有左炔诺孕酮的皮下胶囊剂）可提供大约 5 年的避孕，其效果与绝育相当，而且可以在采用外科手术解除以后，这种效应可以完全逆转。药物的其他作用有体重增加、乳房触痛、头痛、经常发生不规则的月经出血。

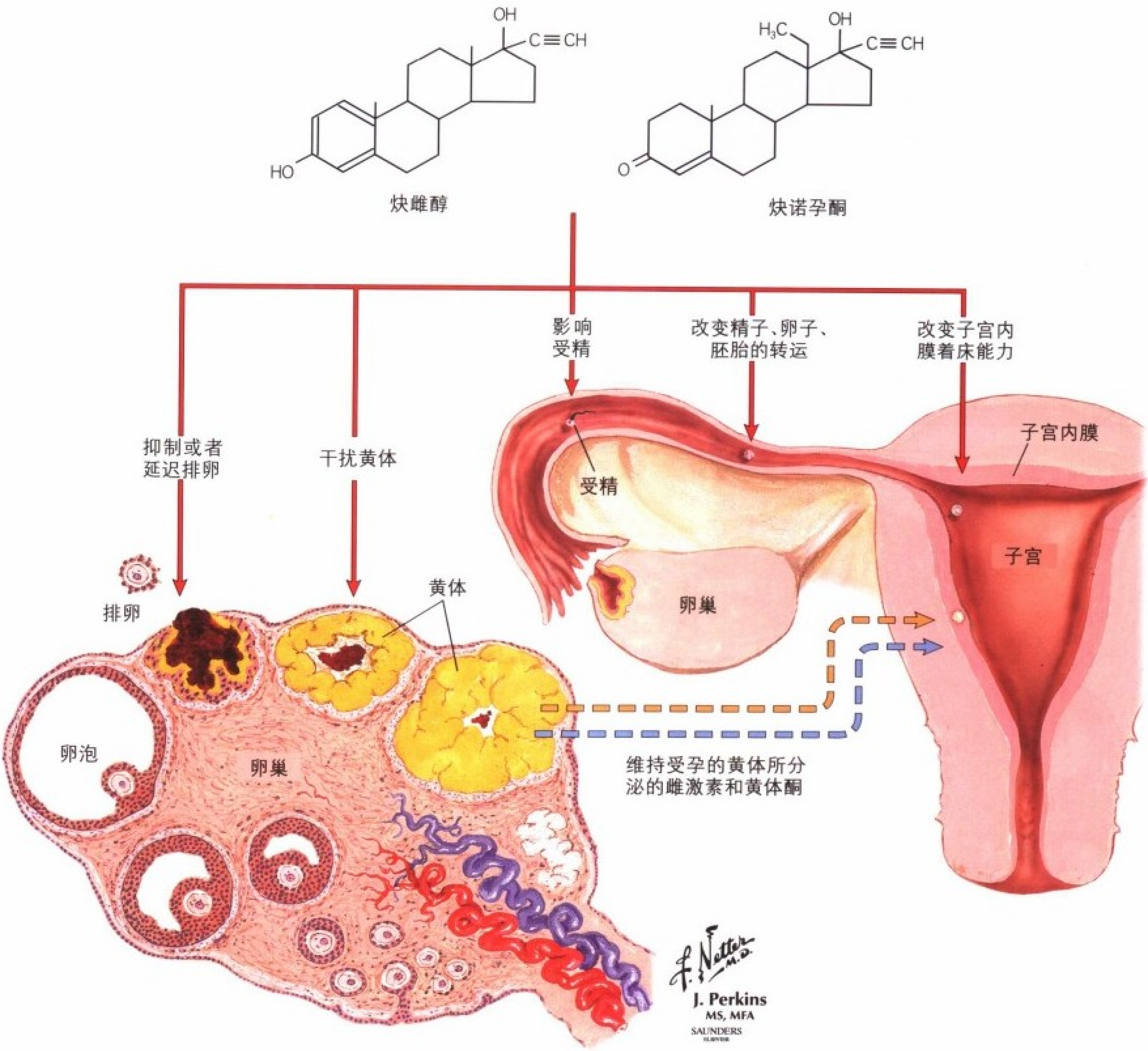


图 8-8 应急服药

性交后或紧急情况下避孕的方法包括使用高剂量的雌激素(乙炔雌二醇),在性交后 72 小时内服用,每天 2 次,连续 5 天。另一种方法是在性交后 72 小时内服用两倍剂量的乙炔雌二醇和炔诺孕酮，12 小时后,再服用一次。如果在排卵前 14 天服用,这种激素可以抑制或延缓排卵。它们也可改变子宫内膜对受精卵植入的可接受性,干扰黄体的功能,降低精子的穿透力,影响受精,改变精子、卵子或者胚胎的转运。正式的受孕开始于受精卵的植入,紧急情况避孕不会干扰已经成功的受孕。因为所使用激素剂量过高,所以服用紧急避孕药后头晕、呕吐的发生率较高。

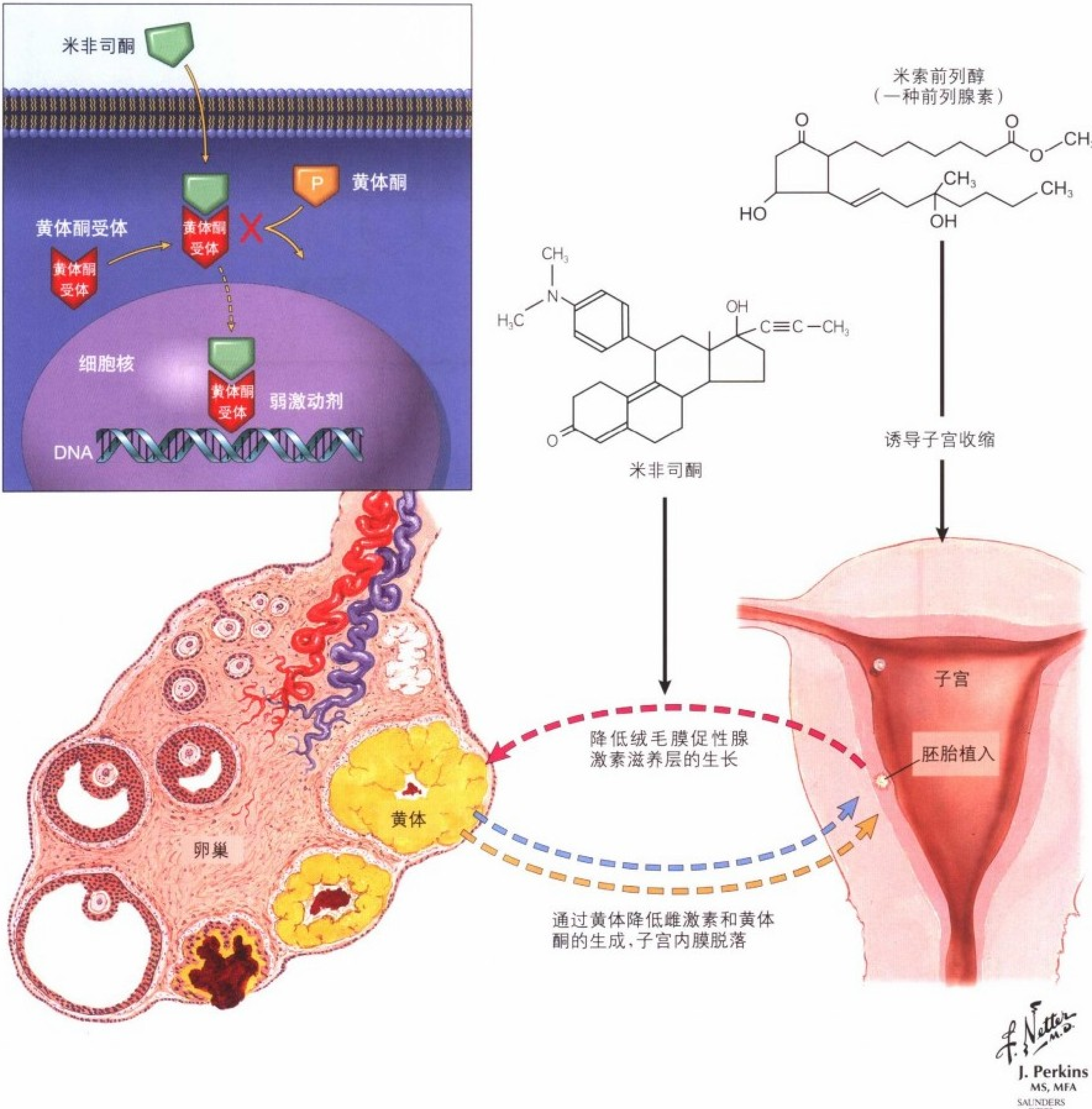
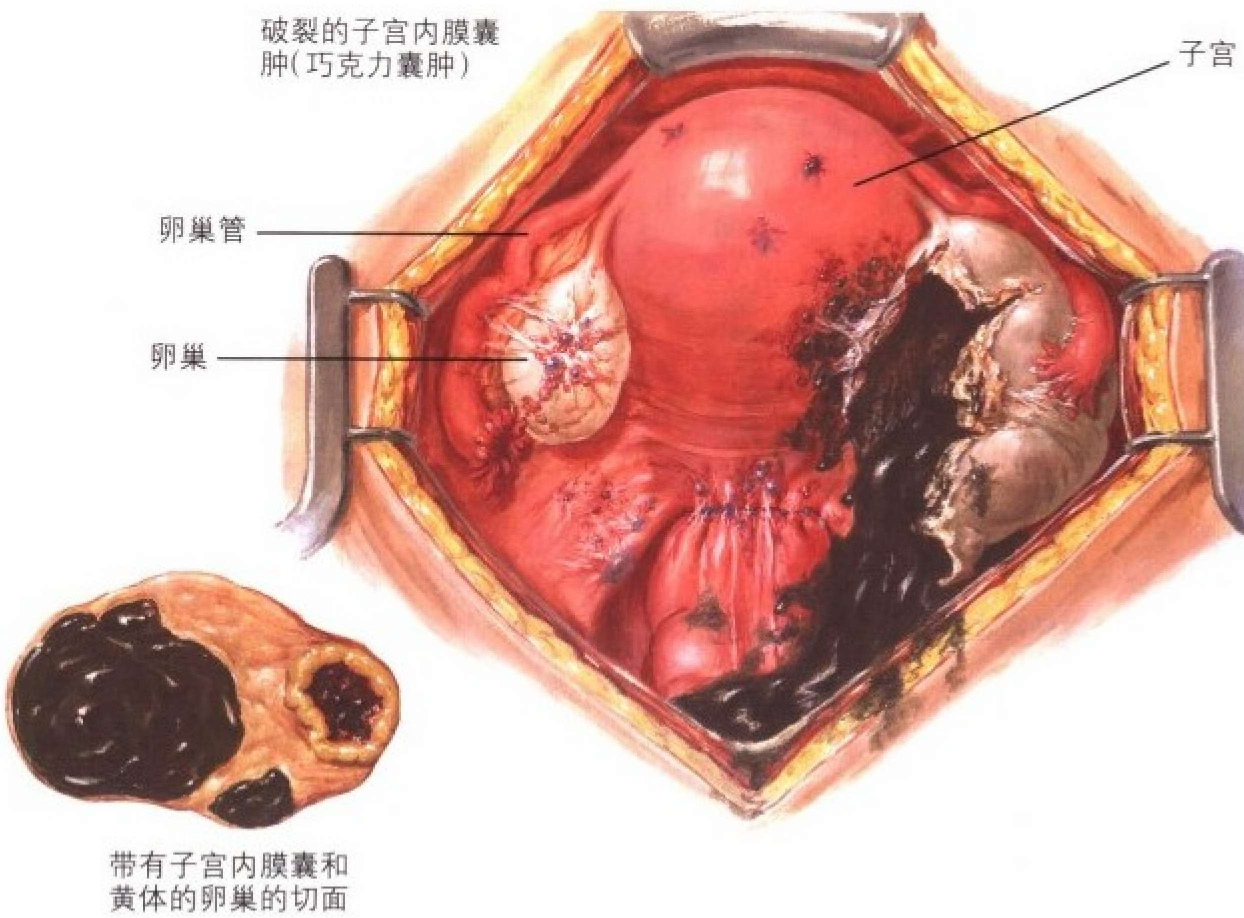


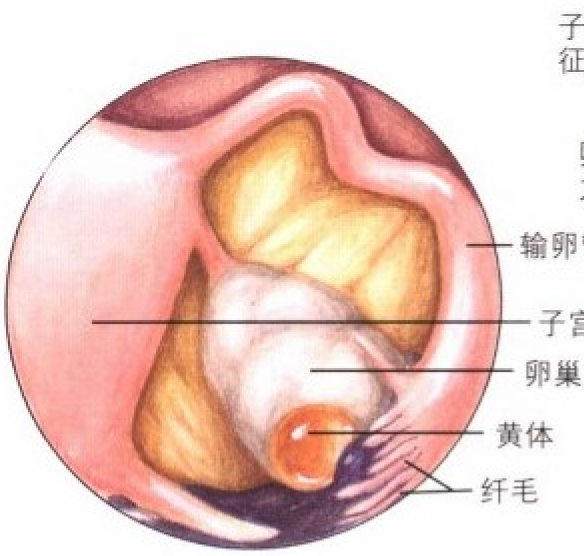
图 8-9　堕胎药

米非司酮是一个有部分激动剂活性的黄体酮受体拮抗剂，可用于终止 49 天内的妊娠。怀孕早期服用米非司酮可以干扰黄体酮，使人体绒毛膜促性腺激素水平下降，从而导致流产。米非司酮使子宫内膜对前列腺素敏感，诱导子宫收缩使妊娠终止。因此，米非司酮和米索前列醇联合应用较为合理，尤其对于单独使用米非司酮导致不完全流产时应合用米索前列醇。用法包括单剂量的米非司酮，两天后给予单剂量的米索前列醇。可预见的严重副作用有相似于自发性流产症状的腹部绞痛和出血，也有可能发生不完全的堕胎。

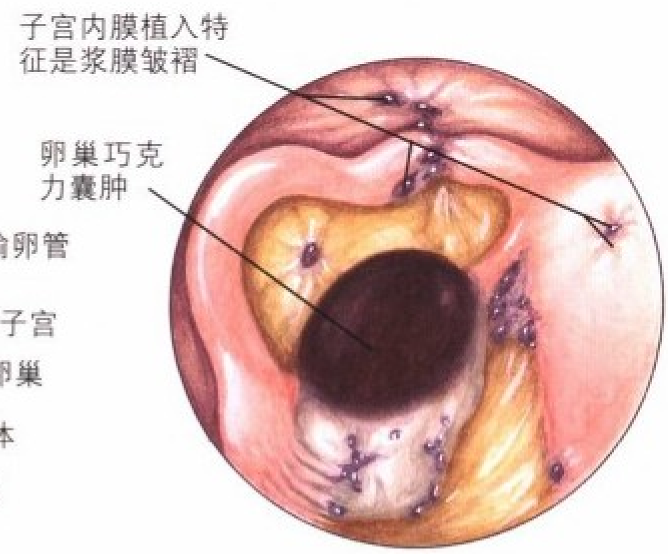
植入的位置



腹腔镜检查视图



A. 正常（用靛蓝检查在输卵管底部可见深红色）



B. 子宫内膜异位（包括卵巢和扭曲的输卵管）

图 8-10　子宫内膜异位症

子宫内膜异位症，其特征是卵巢、输卵管、腹膜或者子宫以外部位如肠、肾脏和肺脏等存在内膜的组织。生殖道子宫内膜异位症最常见的症状为性交困难、痛经、下背痛、月经不规则和不孕。子宫内膜异位症是多因素的病变，但基本上包括月经周期不规则，子宫内膜植入了盆腔，从而形成了充血的子宫内膜岛，导致周期性激素刺激的局部炎症。只要有月经，子宫内膜异位症就很难治疗。因此，治疗的主要方法是干扰或减少月经。

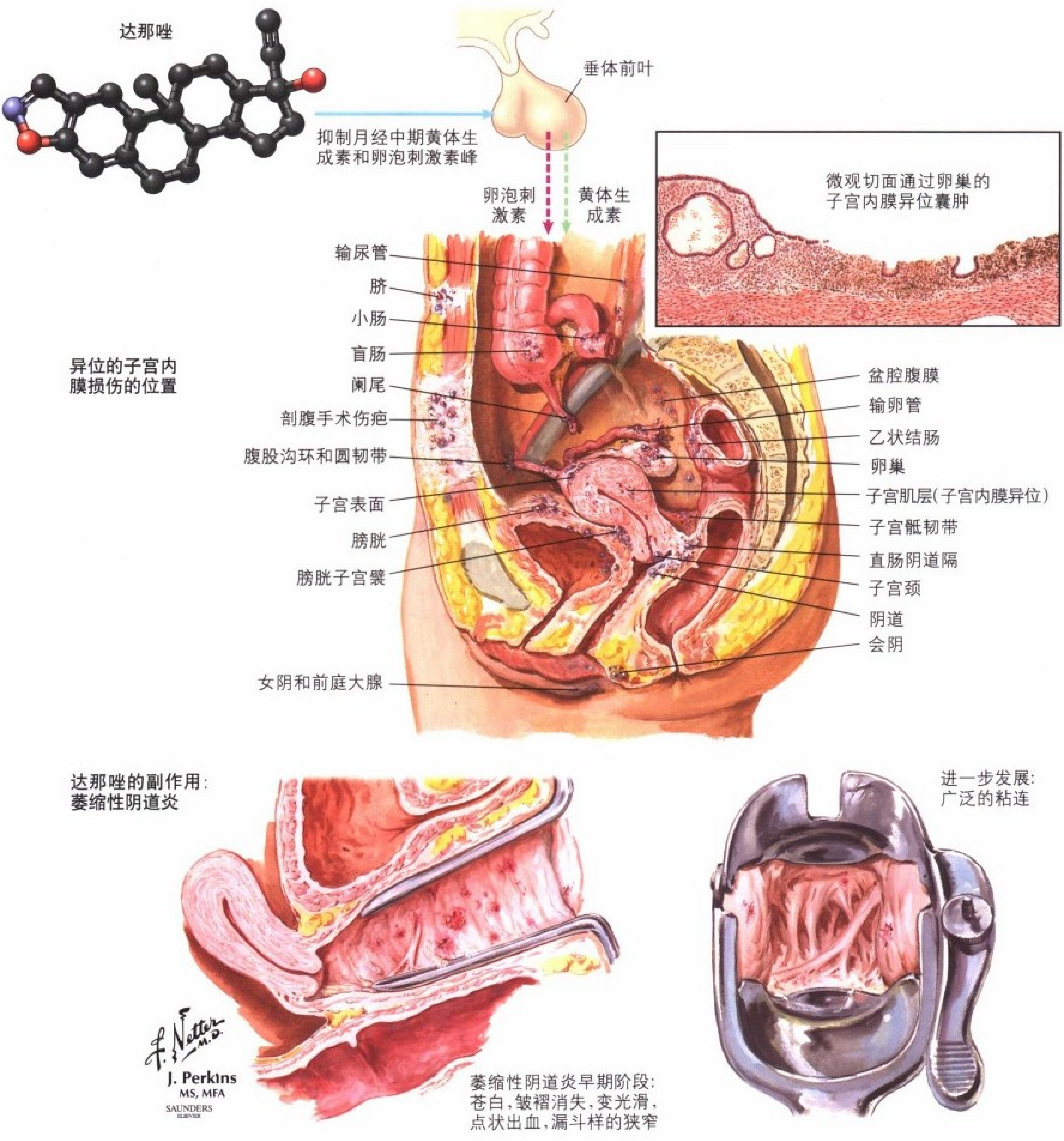


图 8-11　达那唑

达那唑是一种人工合成的雄激素,通过抑制月经中期垂体释放的黄体生成素和卵泡刺激素来抑制卵巢雌激素的产生。雌激素过低的结果是异位的子宫内膜损伤处萎缩,从而疼痛减轻。当患者来月经时开始服用达那唑,根据疾病的严重程度可持续服用 6~9 个月。在治疗过程中,患者常常停经,但仍然发生排卵。应用非激素避孕疗法的患者,怀孕时应停止使用达那唑。在停用达那唑 4 周内,仍然有正常的排卵周期。副作用为典型的雌激素缺乏症状,包括头痛、面部潮红、出汗、萎缩性阴道炎。产生雄性征的副作用包括痤疮、水肿、多毛症、声音变粗、体重增加。尽管达那唑能够非常有效的缓解子宫内膜异位症的症状,更易耐受的新治疗方法使之应用减少。

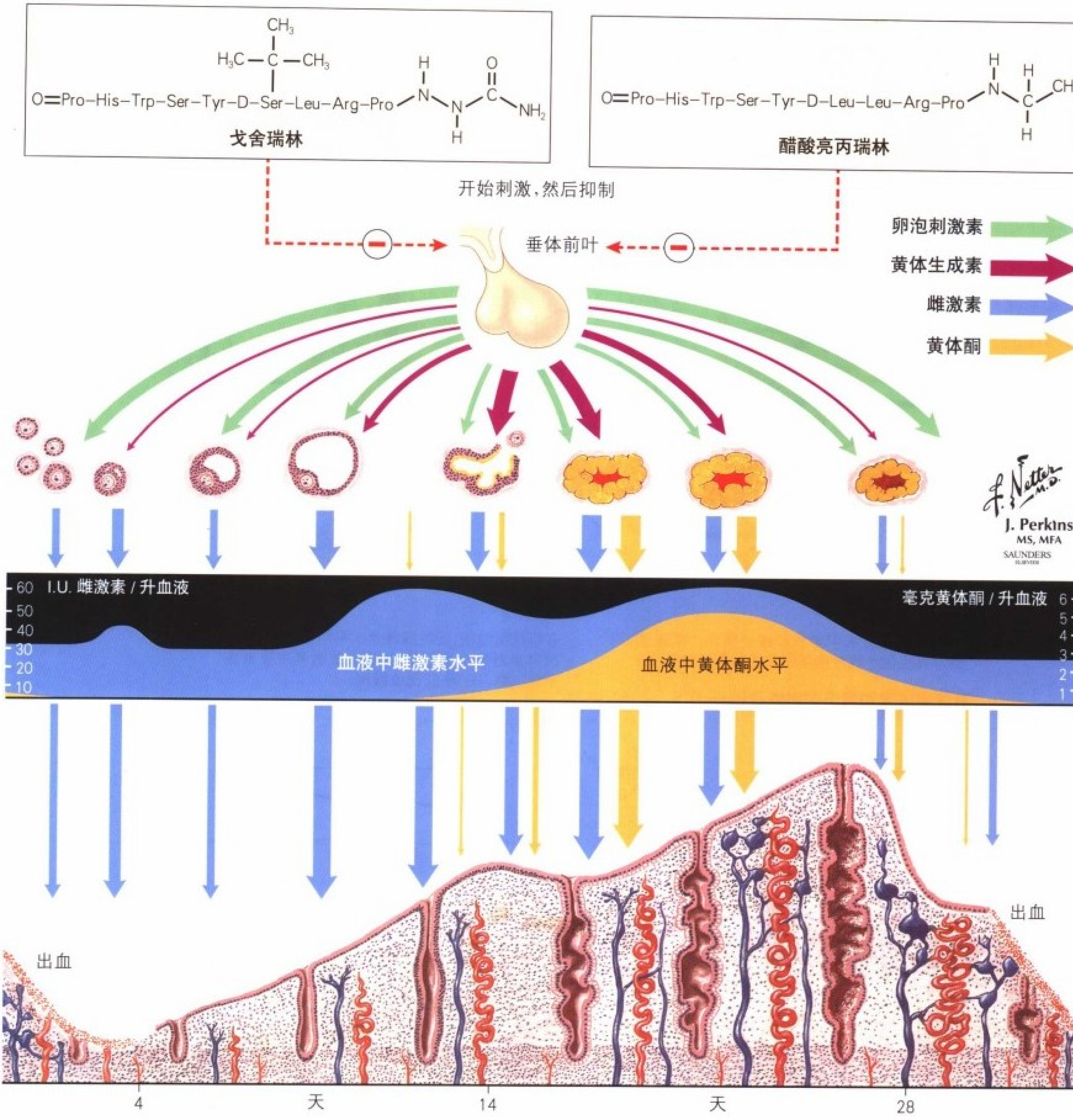


图 8-12　促性腺激素释放激素激动剂，复方口服避孕药和黄体酮

促性腺激素释放激素激动剂（醋酸亮丙瑞林，戈舍瑞林）通过对脑垂体不确定的效果产生暂时的药物性的卵巢切除。开始通过促进黄体生成素和卵泡刺激素的释放，进而抑制激素的释放。这些作用会引起激素水平下降，子宫内膜退化。长效制剂每 28 天服用一次，大约持续 6 个月。在怀孕时，促性腺激素释放激素激动剂是禁止使用的，有雌激素降低的副作用，轻微的骨流失（停药后这种作用可以翻转）。因导致骨质减少，所以应加服少量的雌激素。复方口服避孕药和黄体酮可以降低黄体生成素和卵泡刺激素水平，它们会使子宫内膜组织变薄和致密，从而消除子宫内膜异位。复方口服避孕药要持续或者周期性服用。6～12 月后可以停止治疗或者继续服用，这点不太确定。黄体酮的副作用大于复方口服避孕药，长效黄体酮可以使生育能力的恢复时间延长。

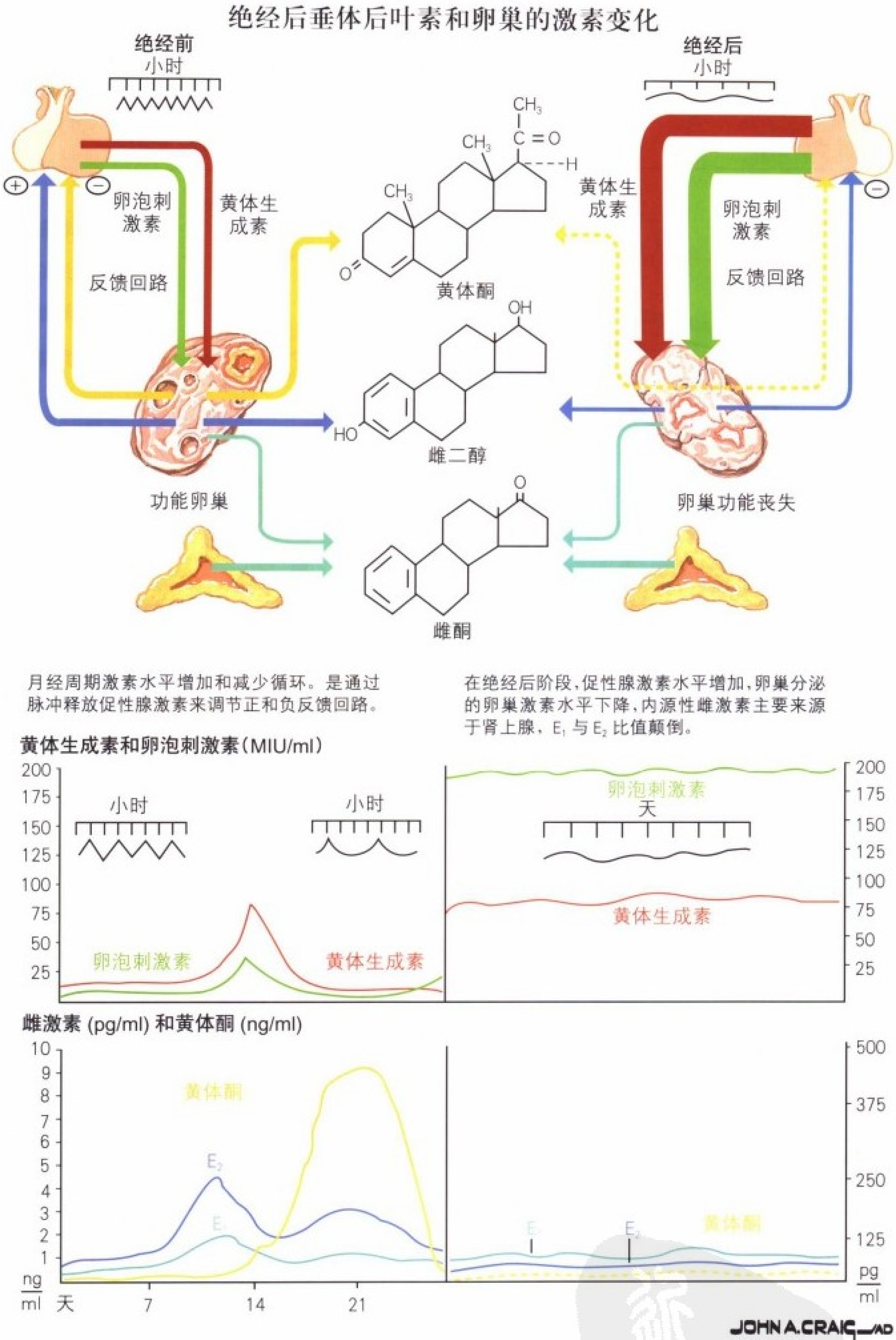


图 8-13　雌激素水平下降

在绝经前期，卵巢分泌的雌二醇是最有效的雌激素，也是主要的雌激素来源。在绝经期，随着卵巢停止功能，雌二醇的生成逐渐减少。在绝经后（无月经后一年），促性腺激素水平增加，卵巢功能衰竭，进而引起卵巢激素水平下降。外周肾上腺分泌的雄甾烯二酮向雌激素的转变（雌二醇效能的十分之一）成为主要的雌激素来源。雌激素缺乏所导致的后果有血管舒缩症状、泌尿生殖器的萎缩以及骨质疏松症。

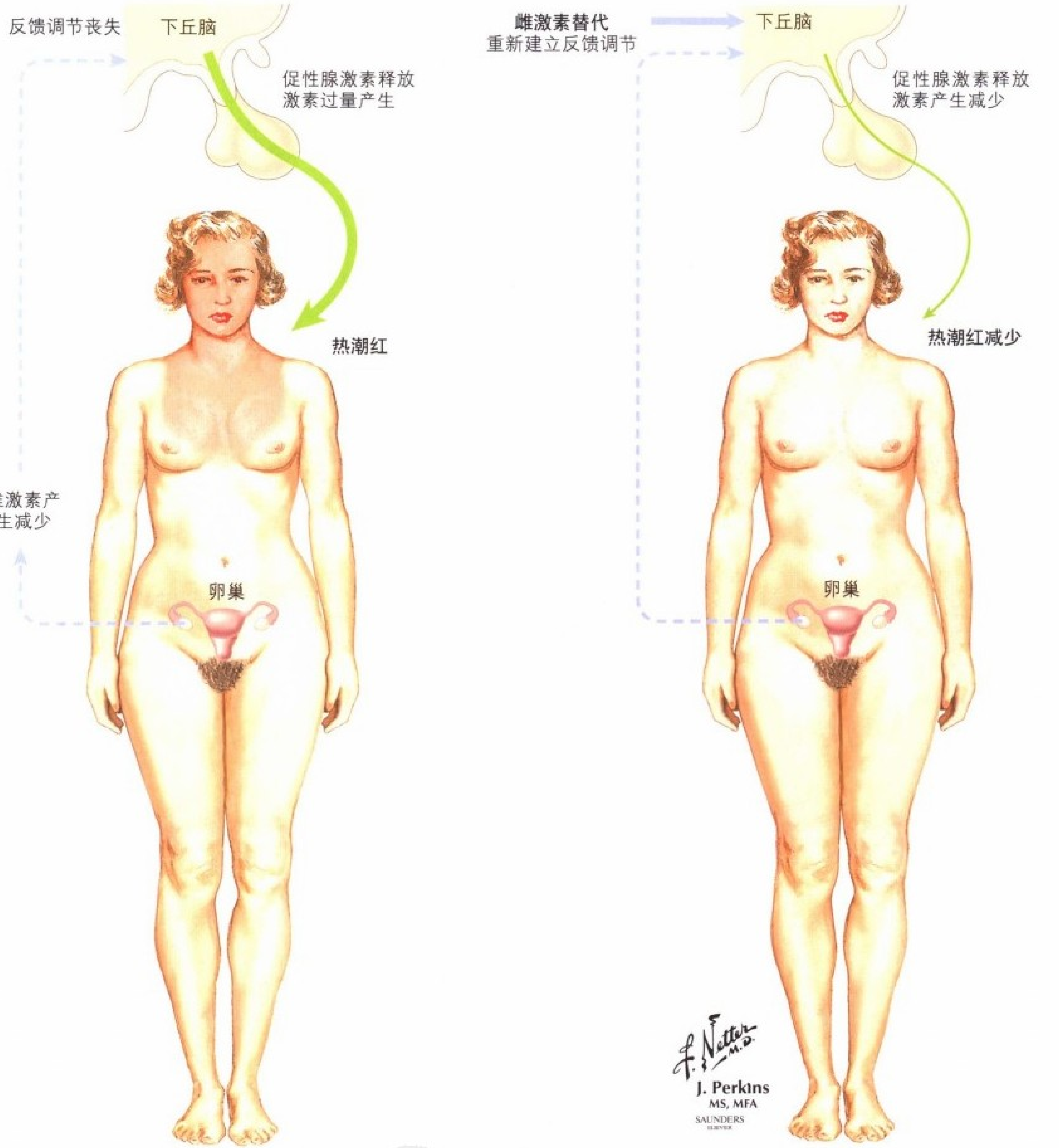


图 8-14 血管舒缩症状

女性血管舒缩的主要症状为潮红，通常发生在身体前面，特别在脸，脖子和胸部。通常持续几分钟，这些症状是因为小动脉调节能力的降低所引起，但是发生的频率和程度有所不同。这些中间状态导致皮肤血流增加，随后引起皮肤温度的升高。潮红和由于雌激素缺乏所导致下丘脑释放的促性腺激素释放激素的增加是同步的。靠近下丘脑中心的促性腺激素释放激素神经元可以同步调节温度。用雌激素替代疗法来重新建立下丘脑分泌的促性腺激素释放激素的反馈调控，可以减少潮红的发生率。

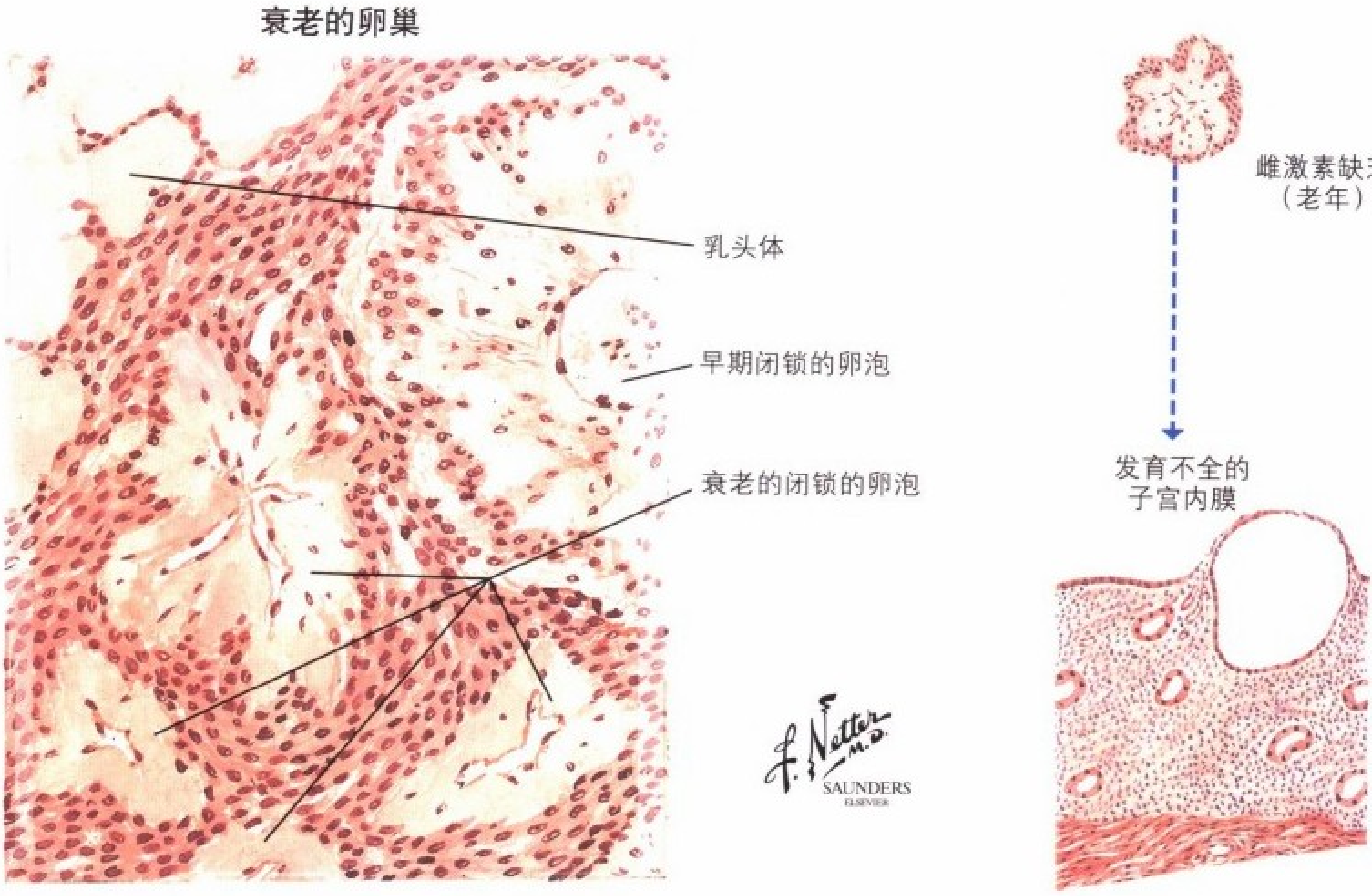


图 8-15　泌尿生殖器萎缩

绝经后的雌激素缺乏会导致阴道发生一些变化，包括上皮变薄，血液供应减少，干燥，pH 从酸性到中性再到碱性的变化，容易发生感染。主要的症状包括继发感染产生的阴道分泌物，以及由于干燥引起的疼痛反复发作，膀胱收缩所引起的排尿困难，尿失禁。雌激素增加了阴道的血管供应和上皮增殖，使得比较润滑，免于阴道炎并降低阴道损伤。雌激素还可以逆转膀胱萎缩。

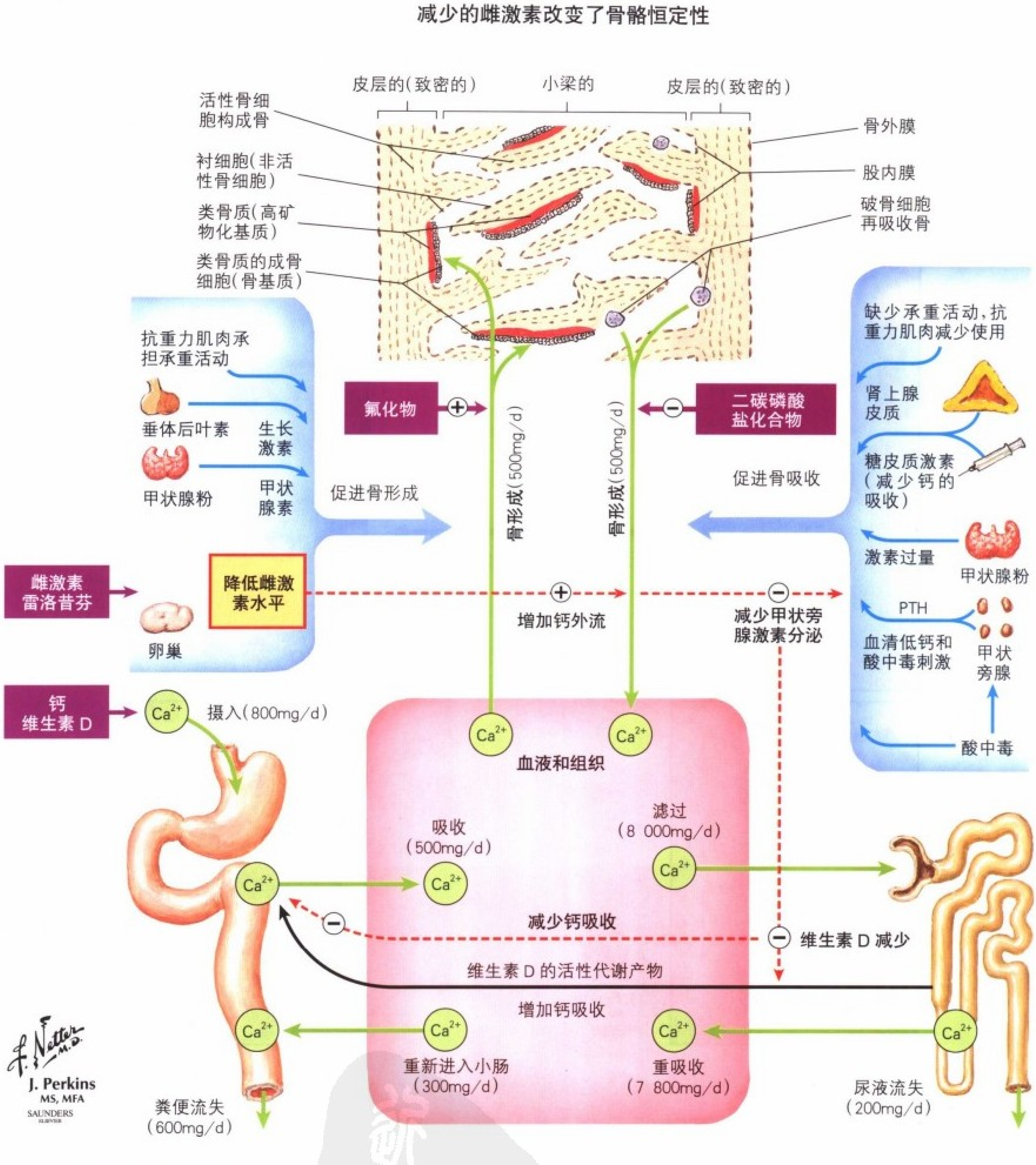


图 8-16　骨质疏松症和雌激素

低水平的雌激素增加了钙从骨钙库中的外流，血清钙离子水平增加。从而抑制了甲状旁腺激素的分泌，减少了维生素D3 的合成，因此降低了肠中钙的吸收。骨质变薄弱，因而增加了骨折的危险，特别是椎体的压缩性骨折(高度降低)和轻微的损伤就引起了髋部和腕部的骨折。预防和治疗的方法包括应用雌激素、钙、维生素D，降钙素，氟化物，二碳磷酸盐化合物和药物，比如雷洛昔芬。治疗的雌激素主要是降低骨再吸收，这样可以减少骨的流失(不能恢复骨质)；减少钙排泄，保持绝经前的钙平衡；增加维生素D3 的合成；增加血清降钙素的水平；(给予钙)减少髋部骨折的发生。

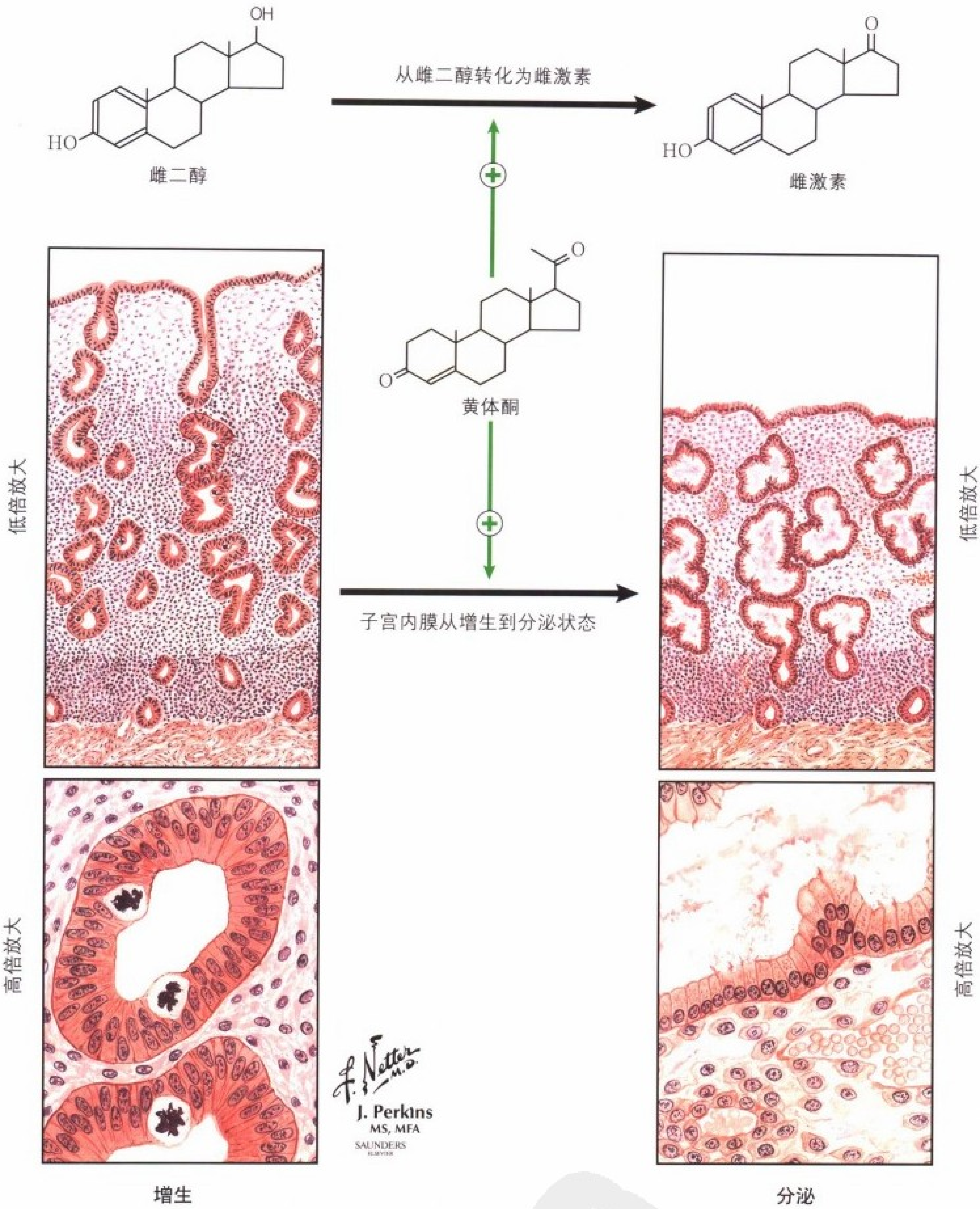


图 8-17　激素替代疗法中黄体酮的作用

雌激素常常与子宫内膜癌发生率增加有关,原因是激素对子宫内膜增生的持续刺激有关。对于子宫未受损的患者,黄体酮和雌激素常联合应用,因为它能通过增加雌二醇转变为雌酮,或使子宫内膜从一个增殖的状态转变为分泌的状态,或二者兼有来减少子宫内膜增生。黄体酮也可以减少雌激素诱发的不规则出血。子宫切除的病人可以使用雌激素治疗;黄体酮不是必须的,因为它可以降低 HDL/LDL 的比值。

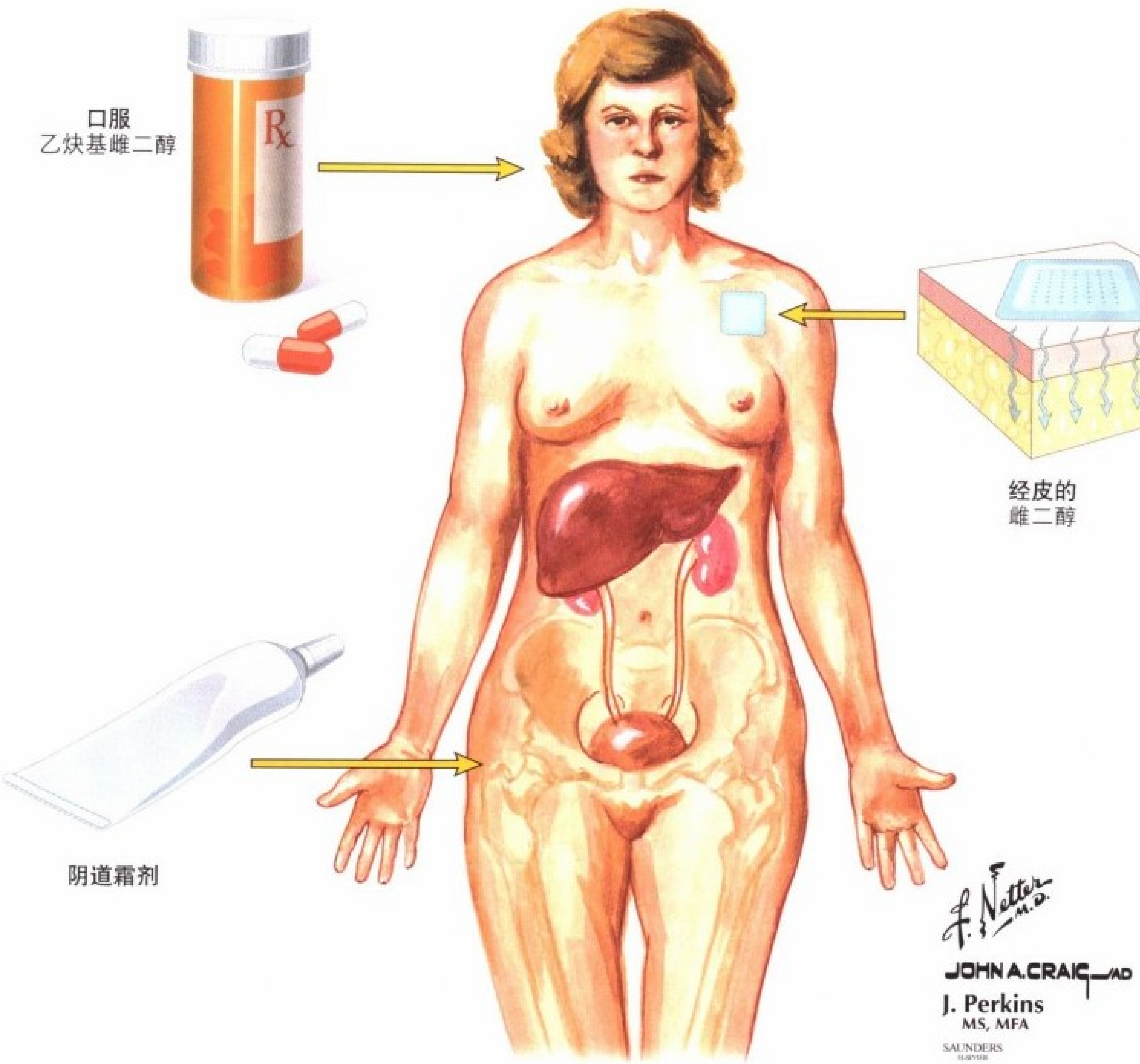


图 8-18　激素给药途径

激素替代疗法治疗中，主要的考虑是给药途径。口服雌激素进入门脉循环，使肝中有高的激素浓度。口服给药，雌激素迅速从雌二醇转化为雌酮。经皮给予雌二醇可以克服这些问题，而且可以缓解血管舒缩和泌尿生殖系统的症状以及防止骨流失。阴道用药可以治疗泌尿生殖系统症状，因为组织角化作用或者雌激素受体下调，效应可能会在 14 天以后出现。停止治疗 7–14 天后，再开始使用可以克服这种副作用。雌激素阴道膏剂和它的等效物在局部组织作用相当于 4 倍活性的口服的雌激素。因为膏剂中雌激素可进入体循环，使用注意事项与其它常用制剂一样。

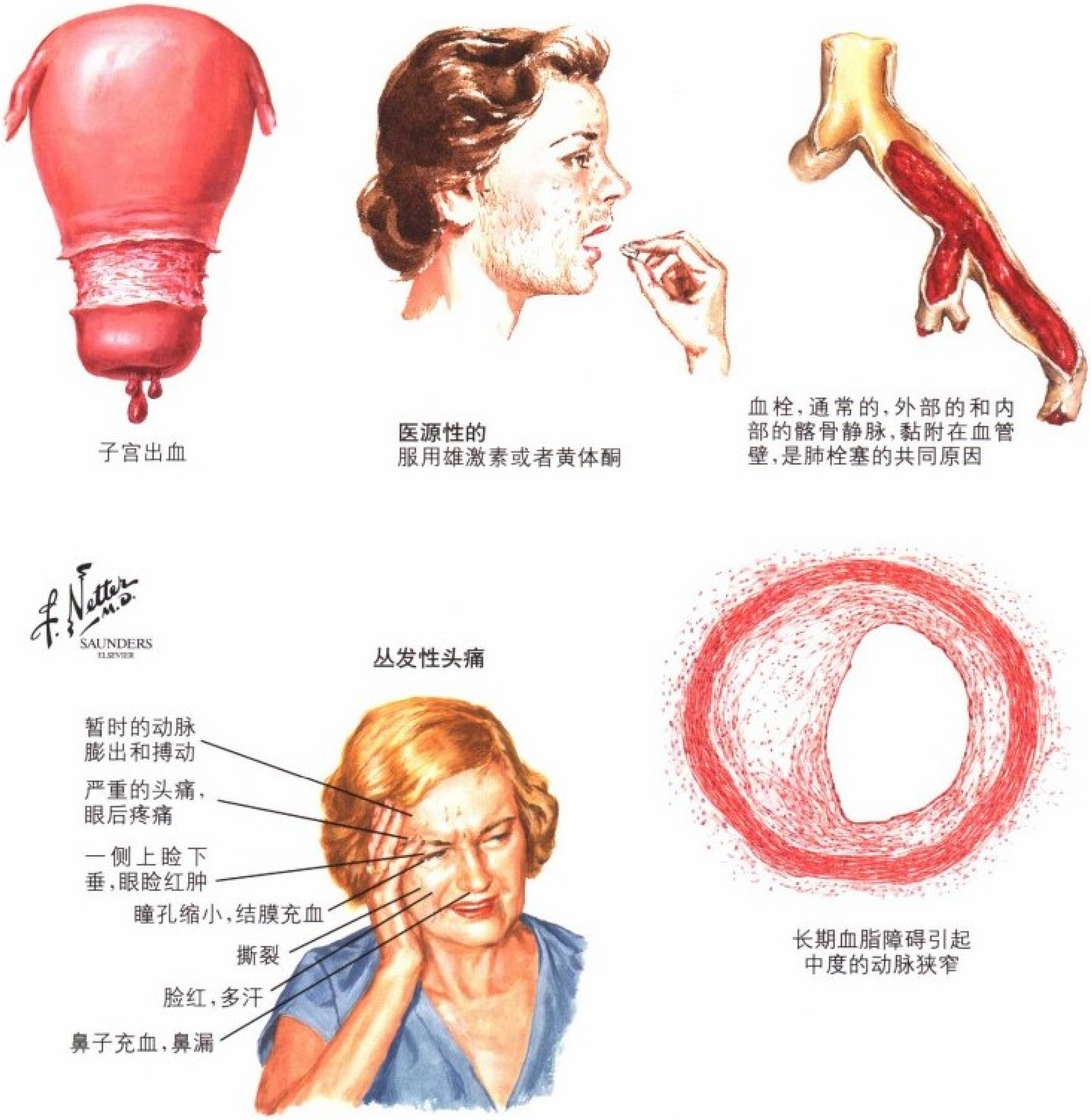


图 8-19　一般副作用

激素替代疗法中雌激素的剂量远远少于口服避孕药的剂量，所以副作用也小于口服避孕药。雌激素可以引起恶心、呕吐、浮肿、头痛、低血压、以及胸部触痛。雌激素也是绝经后子宫出血的一个主要原因，假如雌激素和黄体酮交替使用，子宫出血经常发生在撤药后。服用黄体酮可发生浮肿和抑郁，雄激素样黄体酮可以增加LDL/HDL的比值，引起血栓性静脉炎、多毛症、体重增加以及痤疮。

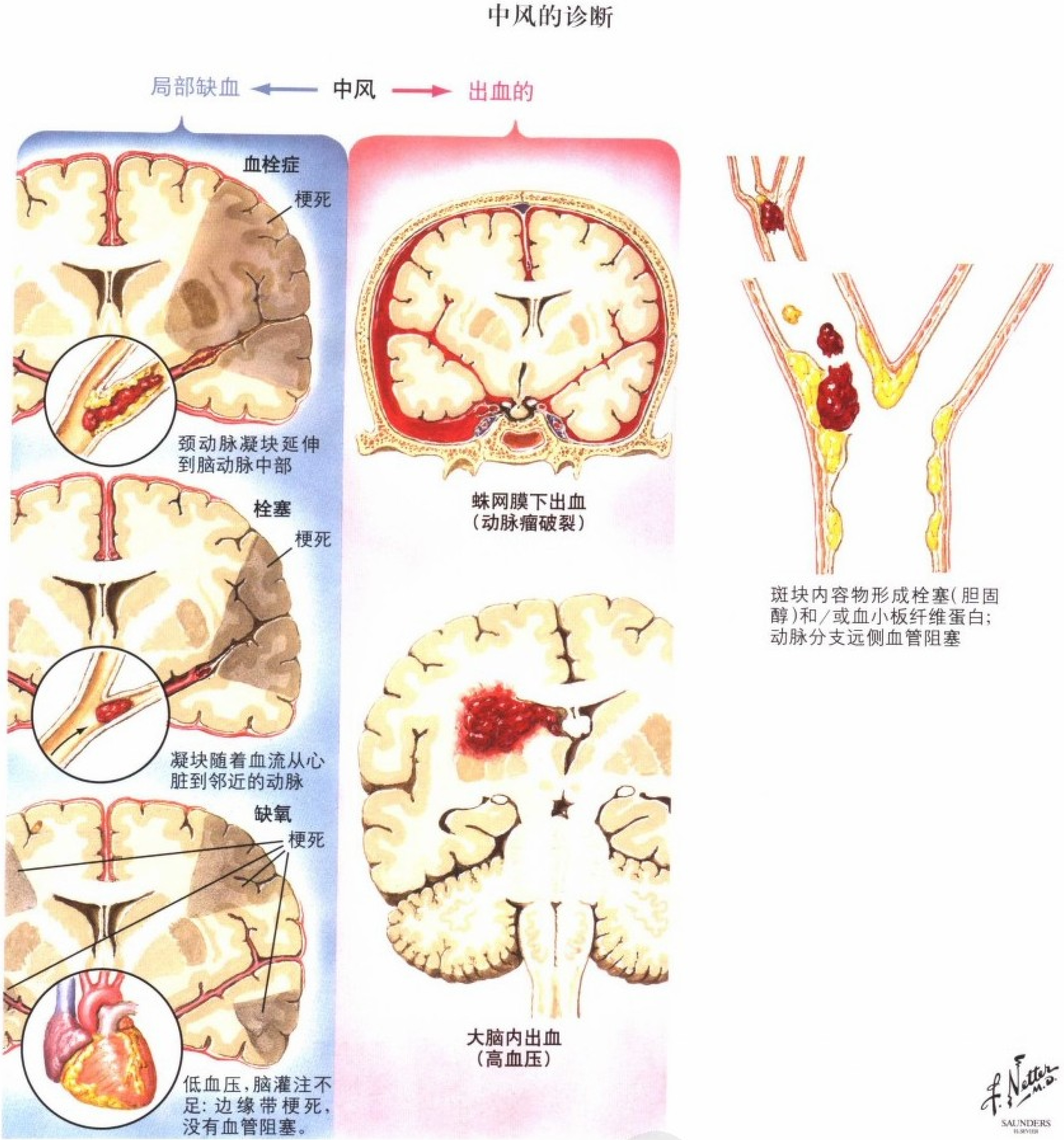


图 8-20　心血管系统和神经系统的危险因素

雌激素对于停经妇女的心血管保护、神经保护、致癌性、是利是弊，一直存在争论。雌激素被认为对心脏有保护作用，可能是通过改变脂质代谢和直接的血管扩张效应。然而，一个重要的试验（妇女健康行动）发现雌激素、黄体酮、激素替代疗法和中风、静脉血栓栓塞、冠心病、非致死性心梗以及心脏病死亡的发生率增加有关。雌激素单独或与黄体酮合用不会影响有一支以上冠脉病变的老年绝经妇女的粥样硬化的进展。雌激素可以增加阿尔茨海默病的发生率。这个发现与早期的认为雌激素对神经有保护作用的证据相矛盾。

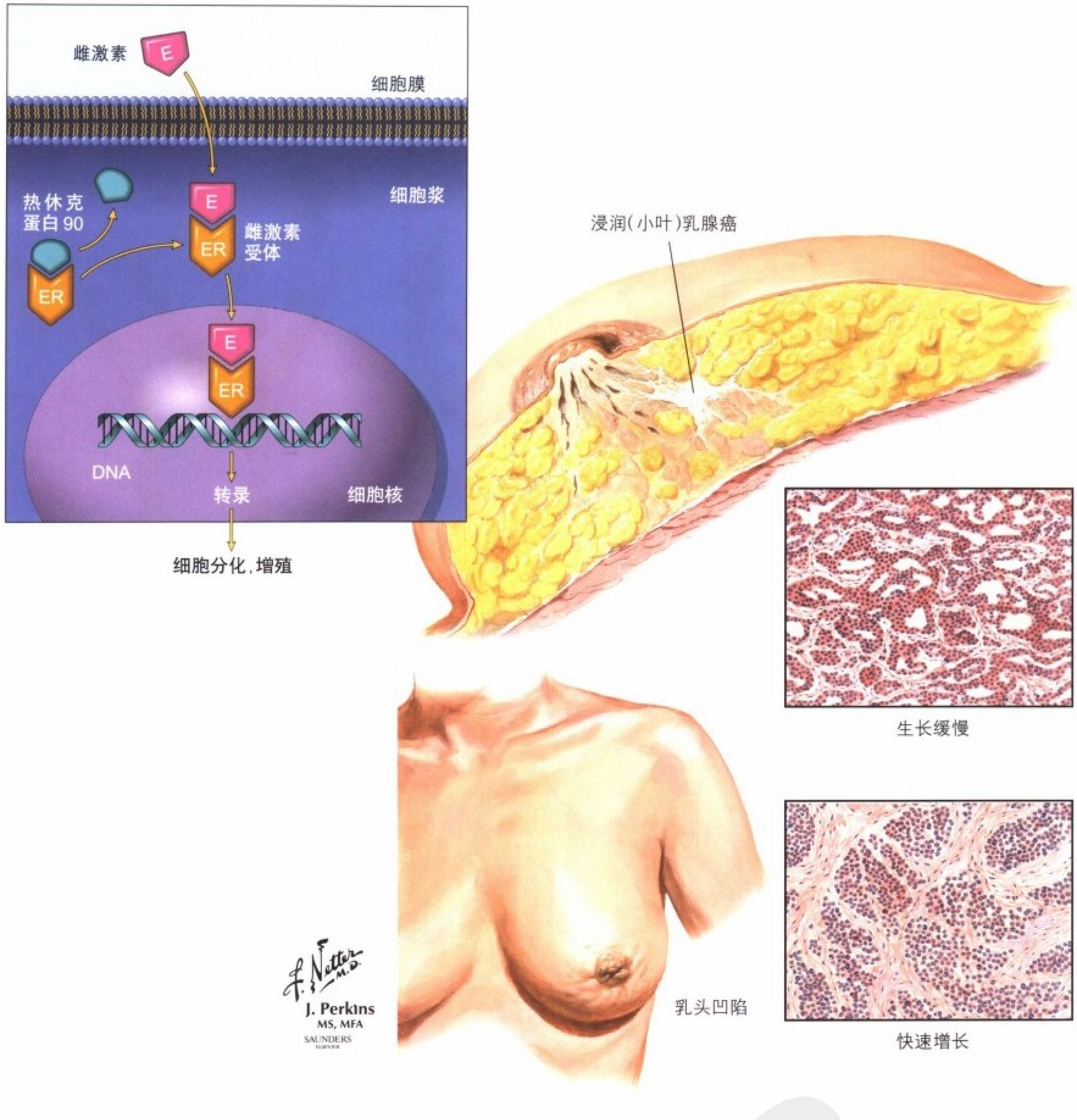


图 8-21　患肿瘤的危险

在女性健康试验和其它大型试验研究发现，雌激素可增加乳腺癌的发生率。后面的试验在超过一百万的英国妇女中对激素替代疗法进行评价，发现那些接受激素替代疗法治疗的(尤其是雌激素和黄体酮)可以增加乳腺癌的发生、发展以及死亡率。癌症发生的危险随着激素替代疗法使用时间的增加而增加。当停止使用时，危险因素可以下降。试验发现，雌激素和黄体酮可减少结肠和直肠癌的发生率，可以减少髋部和椎骨骨折的发生率。然而，其风险远大于其带来的益处。结果，2003 年，美国 FDA 规定临床医生只能为了暂时减轻绝经症状而采用激素替代疗法，并且限制应用几个月。

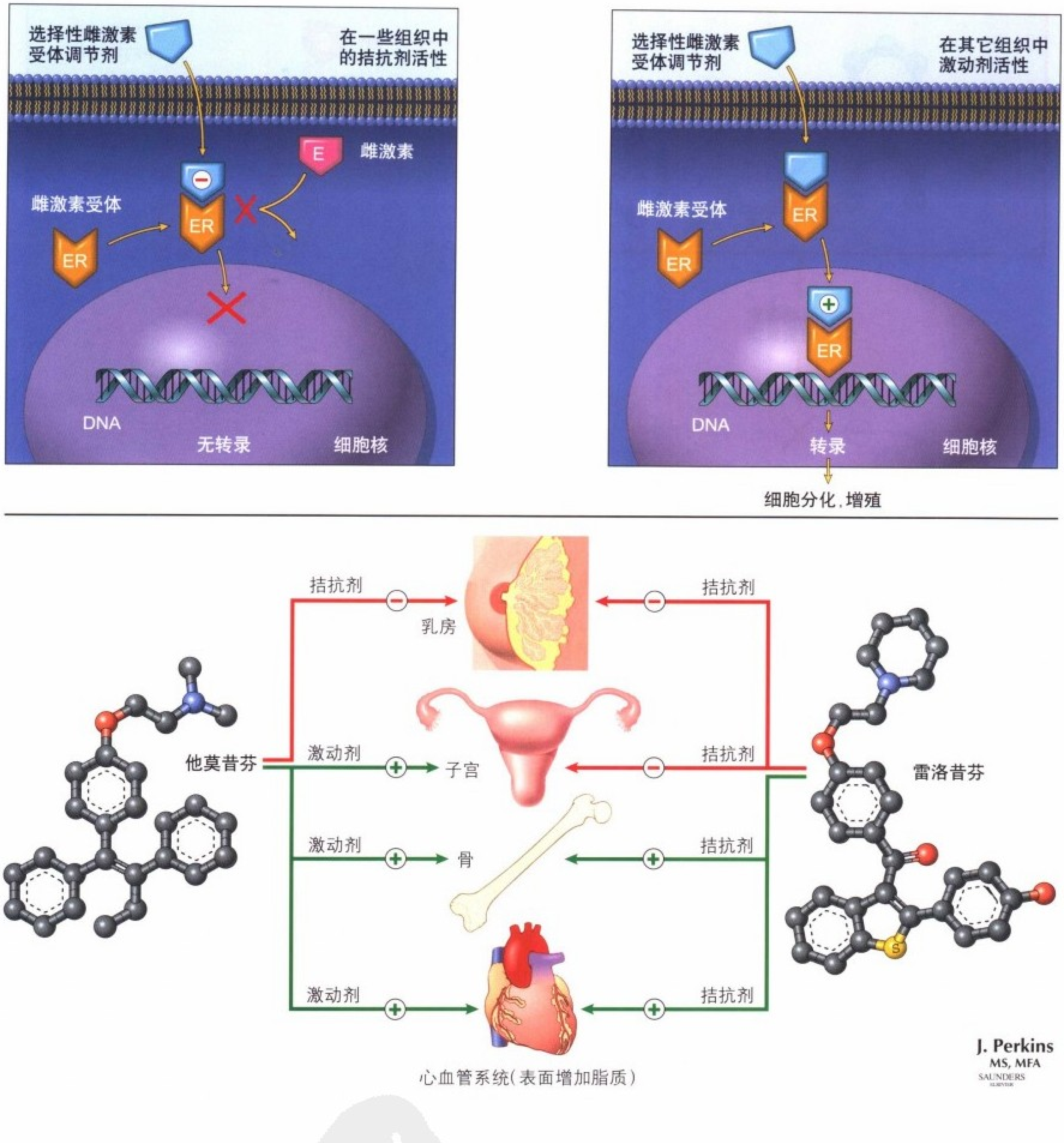


图 8-22　选择性雌激素受体调节剂

选择性雌激素受体调节剂(SERMs)，是具有组织选择性的雌激素活性的激素样药物，它作为竞争性拮抗剂或弱的激动剂起作用：在骨中作为拮抗剂或弱的激动剂，在乳房和子宫内膜无效或有拮抗作用。他莫昔芬，开始被认为是抗雌激素生成的药物，用来预防和治疗激素依赖性乳腺癌(作为雌激素受体拮抗作用的结果可以抑制细胞增生和减少肿瘤的发生)。在子宫中有雌激素样效应(刺激子宫内膜的增生和增厚，增加了癌症的发生)；在骨骼和心血管中也有雌激素样效应(降低骨流失，增加脂质含量)。副作用有：潮红、月经不调、血栓、肺栓塞。雷洛昔芬被用来预防和治疗骨质疏松症：在骨中和脂质代谢中有雌激素激动效应，在乳房和子宫中有拮抗作用；对雌激素阳性乳腺癌细胞具有抗增生作用。副作用为潮红、腿痉挛、静脉血栓栓塞。

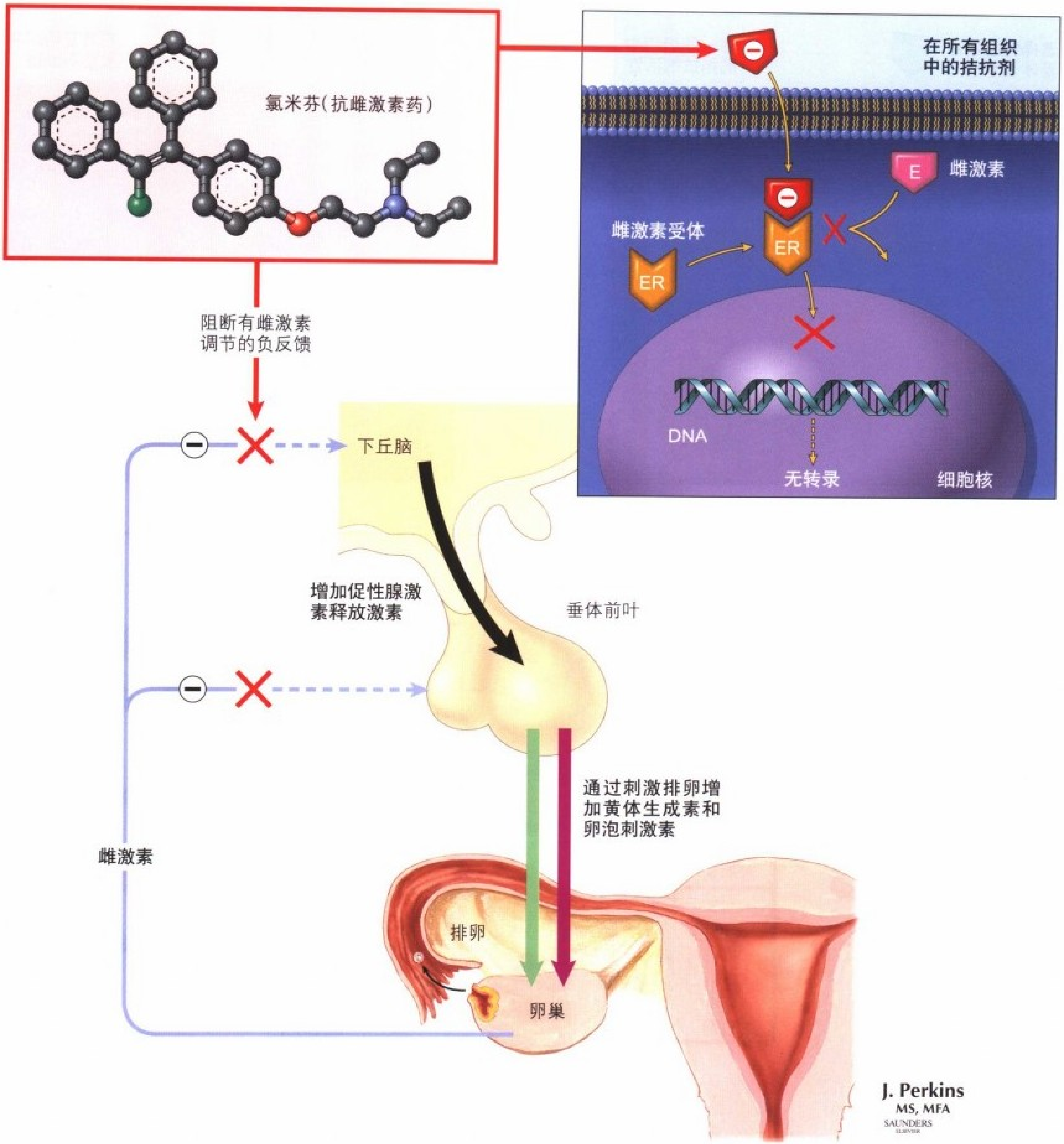


图 8-23　抗雌激素药

抗雌激素药与选择性雌激素受体调节剂的显著区别是它在所有组织中是完全的拮抗剂,抗雌激素药氯米芬竞争性地与雌激素受体结合,减少内源性雌激素与受体的结合,包括下丘脑和垂体后叶的雌激素受体。这种抑制导致了下丘脑和垂体雌激素负反馈的破坏,从而导致了促性腺激素释放激素和促性腺激素分泌增加,最终刺激了排卵。这种药用于治疗月经周期不排卵的不孕不育症。仅仅对于下丘脑功能正常和内源性雌激素生成充分的妇女有效。副作用是剂量依赖的,如卵巢肥大、血管舒缩症状、视觉障碍。

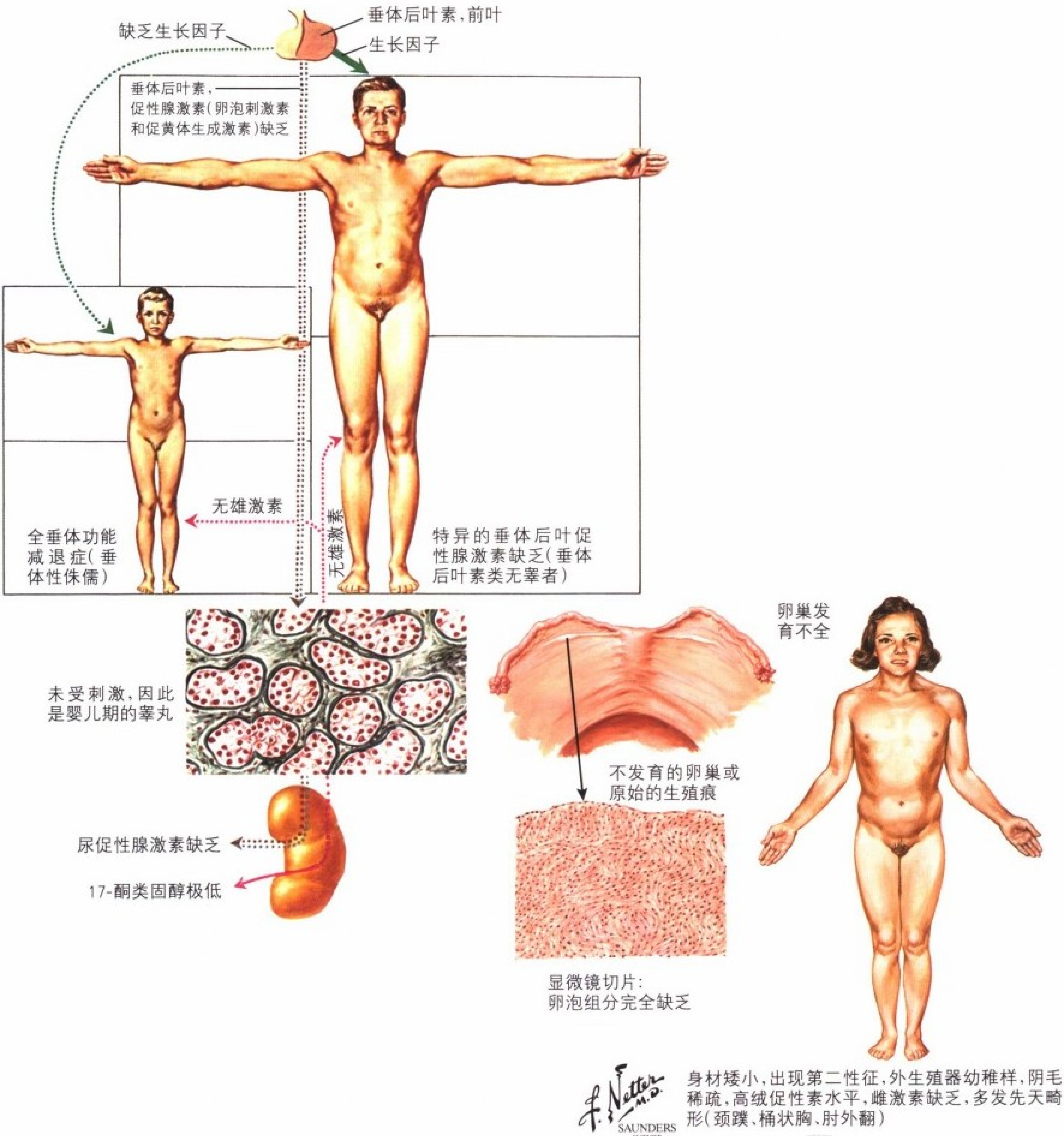


图 8-24 性腺发育不全

女性在某些情况下，例如唐纳氏综合征(卵巢发育不全和矮小)，卵巢不发育(或无原始卵泡和出现纤维性的条痕)，不出现青春期。其它特征包括身材矮小、原发性闭经、性幼稚症、高促性腺激素水平、或多方面先天性异常，这种情况受孕是不可能的。在男性中，睾丸间质细胞异常或者下丘脑-垂体系统障碍导致雄激素分泌的减少，因此，可用睾酮替代疗法。假如在青春期前睾酮缺乏，就会出现发育障碍。青春期后，睾酮缺乏就会导致性欲和活力丧失，肌肉重量和强度降低，红细胞压积和血红蛋白减少，骨质密度减少。

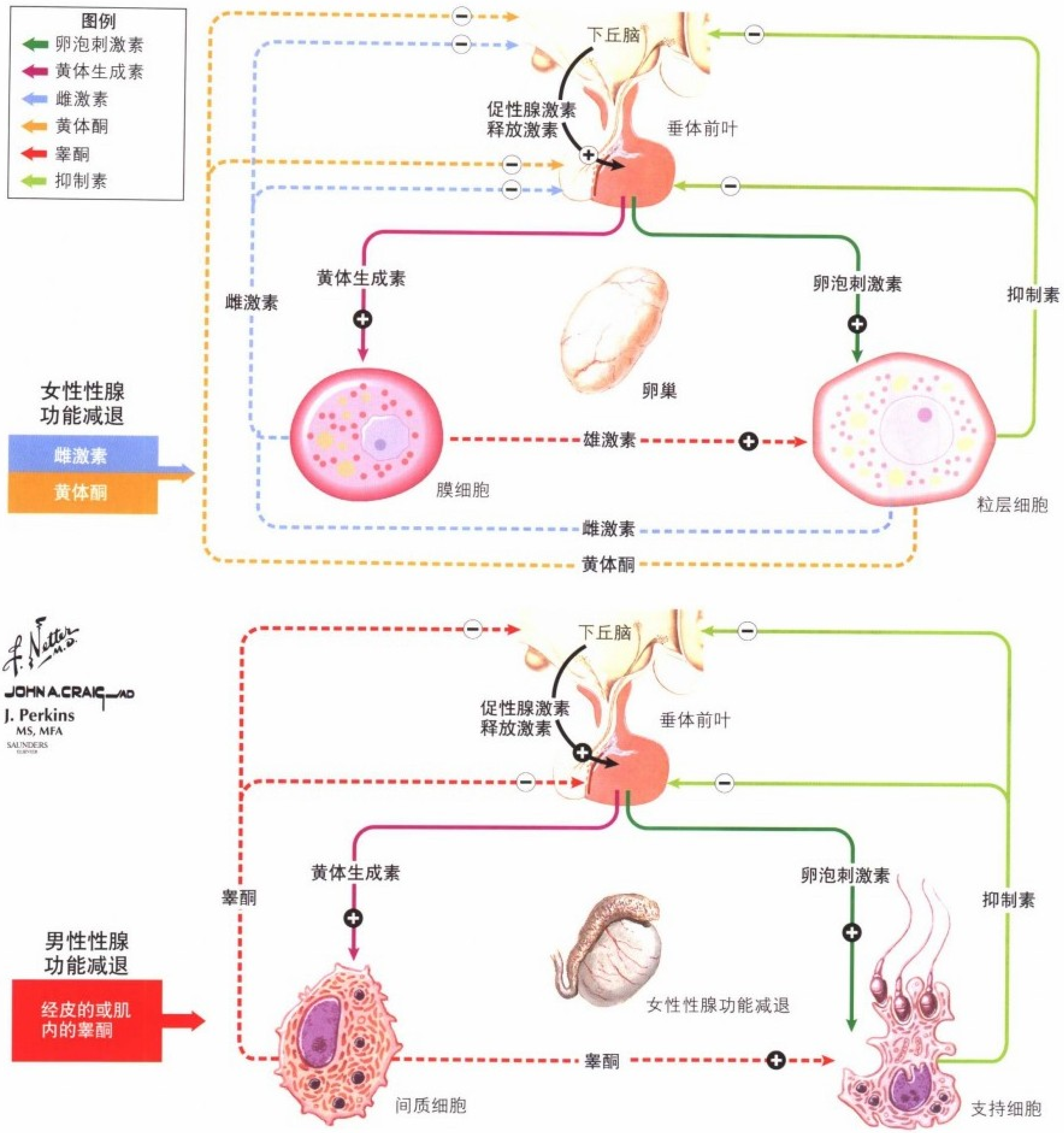


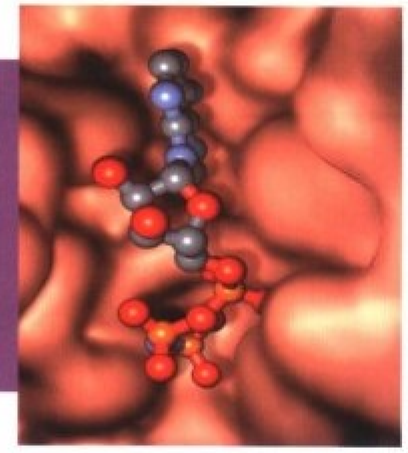
图 8-25　性腺功能减退的治疗和副作用

对女性来说，用雌激素进行适当的治疗，常常和黄体酮一起应用，增加了青春期的大部分表现。生殖器的结构增加到正常的大小，乳房发育，腋毛和阴毛开始生长，身体呈现正常的女性轮廓特征。雌激素可以促进生长，如果使用太过频繁，它可以加速骨骺的愈合，引起短小身材（用雌激素和生长激素治疗）。对男性睾酮缺乏来说，因为睾酮经肝脏代谢，口服药物是无效的。肌内的（环戊丙酸盐和庚酸盐）或者经皮的睾酮可以避免首过效应而达到正常的血清浓度。青春期前的儿童中，睾酮引起痤疮、妇女多毛症、男子乳腺发育、性攻击和生长紊乱。男性体内过量的雄激素能够引起阴茎异常勃起、阳萎、精子生成减少、以及男子乳腺发育。雄激素也引起浮肿，以及增加 LDL/HDL 的比率，这对于高脂血症或者慢性充血性心力衰竭患者是有害的。

（裴利霞 译　杜冠华 校）

第九章

影响肾脏功能的药物



概述

肾脏是大多数药物消除的主要器官。健康人肾血流量占其心脏每搏输出量的20%~25%。肾脏的基本功能包括两个方面：清除体内不需要的物质如有毒物质、药物及其代谢物；保留(重吸收，再循环)需要的物质如水及电解质。药物及其代谢物从体内消除速率依赖肾小球滤过率、尿量及尿pH。肾清除速率是肾小球滤过、肾小管分泌和重吸收的净结果。

肾脏的功能单元为肾单位，由肾小球和半球形的肾小囊组成(应为肾小体和肾小管组成——译者注)。肾单位包括5个明显的解剖和功能单元：肾小体、近曲小管、亨利袢、远曲小管、集合管。分子量大的药物(>5~6KD)及与血浆蛋白结合的药物分子不能从健康人肾小球滤过。被肾小球滤过的水分及一些物质大部分被重吸收进入周围组织和血液，只有少量物质随尿液排泄。

尿量和尿液成分由肾小球滤过、肾小管重吸收及肾小管分泌三个大部分相互联系的过程决定。许多过程涉及主动转运或被动转运。大部分水和溶质(如钠、葡萄糖、碳酸氢根、氨基酸)在通过近曲小管时被重吸收，在亨利袢逆流交换系统进一步浓缩。髓袢升支粗段和远曲小管在内环境稳态调节及体液调节如肾上腺类固醇激素(如醛固酮)作用下参与Na^+-K^+和Na^+-H^+交换。集合管是抗利尿激素(ADH)的主要作用部位。

作用于肾脏的药物，主要是利尿剂。该类药在治疗高血压、心衰及其他疾病方面取得了很大进步。每类利尿剂作用于肾小管的不同部位而影响不同的生理过程，因此，每类利尿剂具有其治疗优点和不足。每类利尿剂对体内电解质平衡具有特征性的作用，这是决定其能否长期应用的重要考虑因素。根据其利尿的作用机制，可以预期其许多作用，这样可以通过饮食或药物治疗方案改善其不利作用。联合应用不同机制的利尿剂可以对由单一药物产生的耐受产生补救。

对那些主要通过肾脏清除的药物而言，由于衰老或疾病引起的肾功能减退，将对其肾脏清除率产生明显影响，此时临床用药应该调整给药剂量。

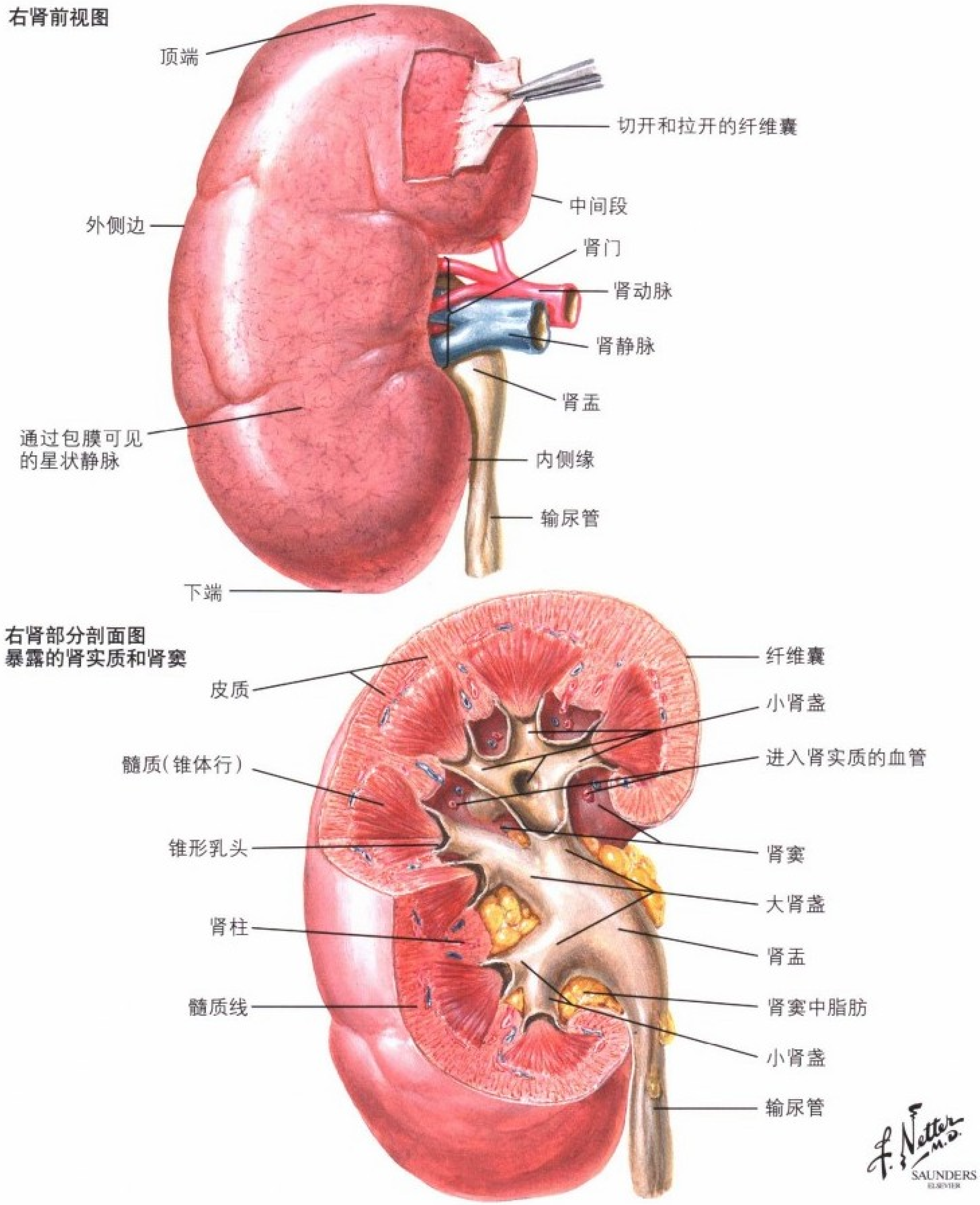
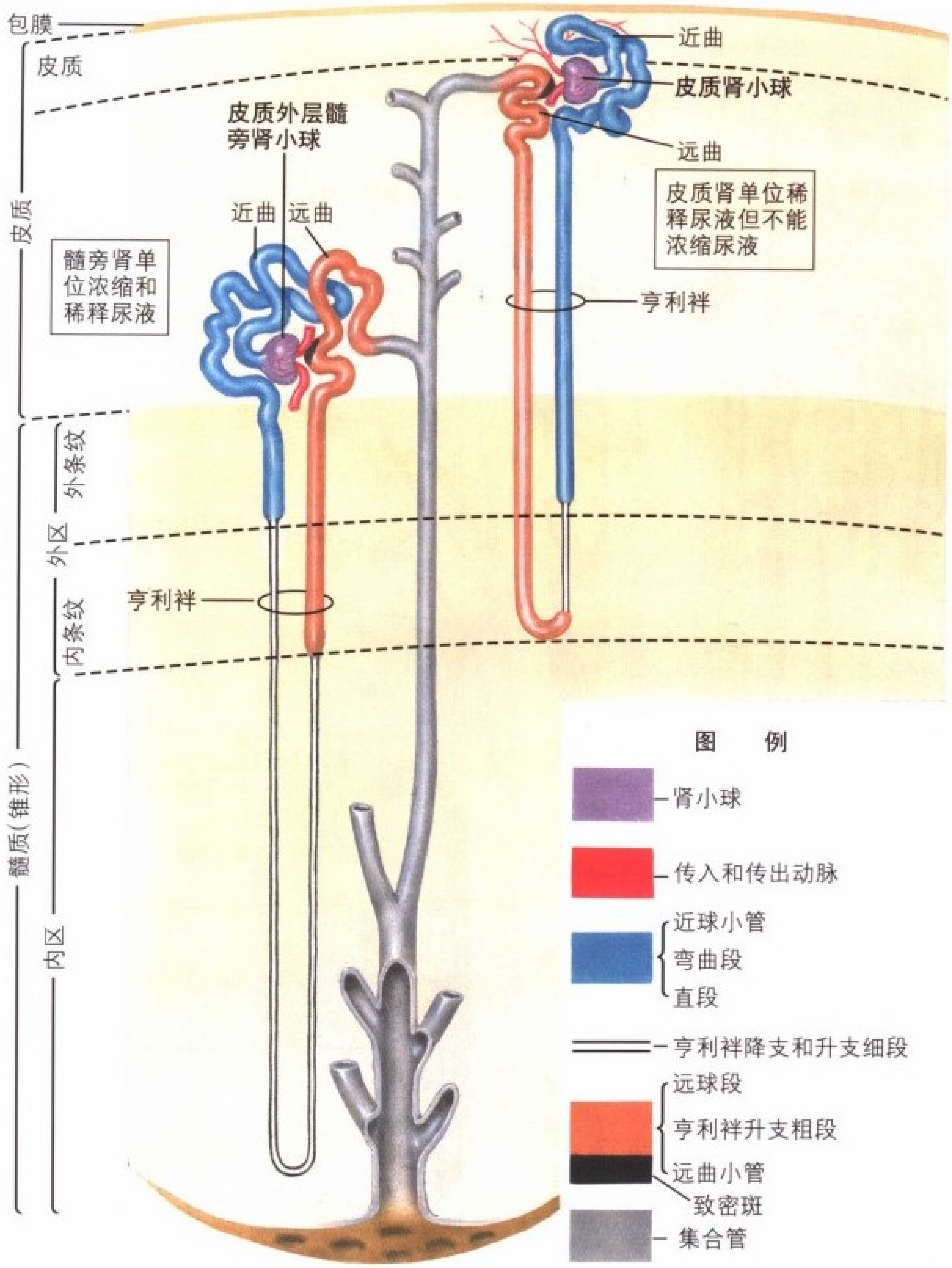


图 9-1　肾脏大体解剖

肾脏是一对特殊的腹膜后器官,位于胸椎下段和腰椎上段水平,红棕色,具有特征性形状:凸起的侧缘和凹陷带有明显切迹(称之为肾门)的内侧缘。成人肾脏约长 11cm、厚 2.5cm 宽 5cm、重 120~170g。肾脏具有几个重要功能:调节体液容量,维持电解质平衡,排泄代谢废物,清除有毒化合物、药物及其代谢产物。同时肾脏也是一内分泌器官。每个肾脏分为皮质和髓质两部分,约有 125 万个肾单位组成。进入肾单位的液体从锥形的乳突流出,进入肾小盏,肾小盏流出的液体一起进入肾盏,通过输尿管以尿液的形式排出。



肾血流量	1-1.2L/min	肾单位数量	2.5 百万
肾小球滤过率	100-125mL/min	皮质	2.1 百万
	140-180L/d	髓旁	0.4 百万
尿流量	0.5-18L/d		

图 9-2　肾单位

每个肾脏含有约1-3百万个肾单位。肾小管起源于肾小球，与其相连的部分由于弯曲且邻近起始点而称之近曲小管，小管径直伸进肾脏中部，形成发夹样转折，再返回到该肾小体的血管端形成亨利袢。该袢延伸至远曲小管和集合管。小的集合管聚集形成大的集合管。大部分肾单位位于肾皮质，肾小管较短，仅延伸至外髓区。部分肾单位靠近髓质（称之髓质肾小体），其中大多深入到髓质乳突。肾单位的每一部分的功能都会影响药物代谢，同时又被药物及其代谢物所影响。

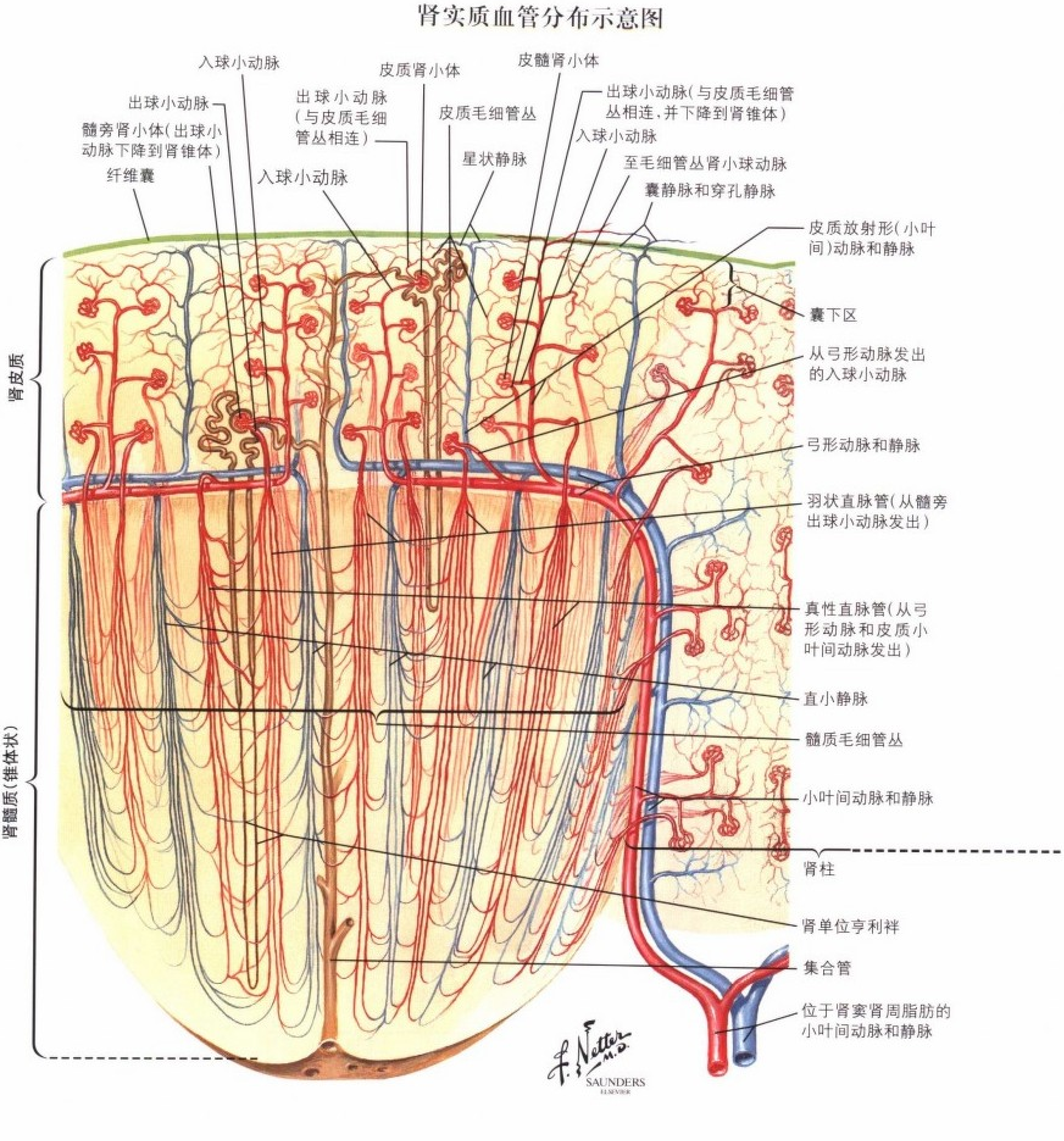
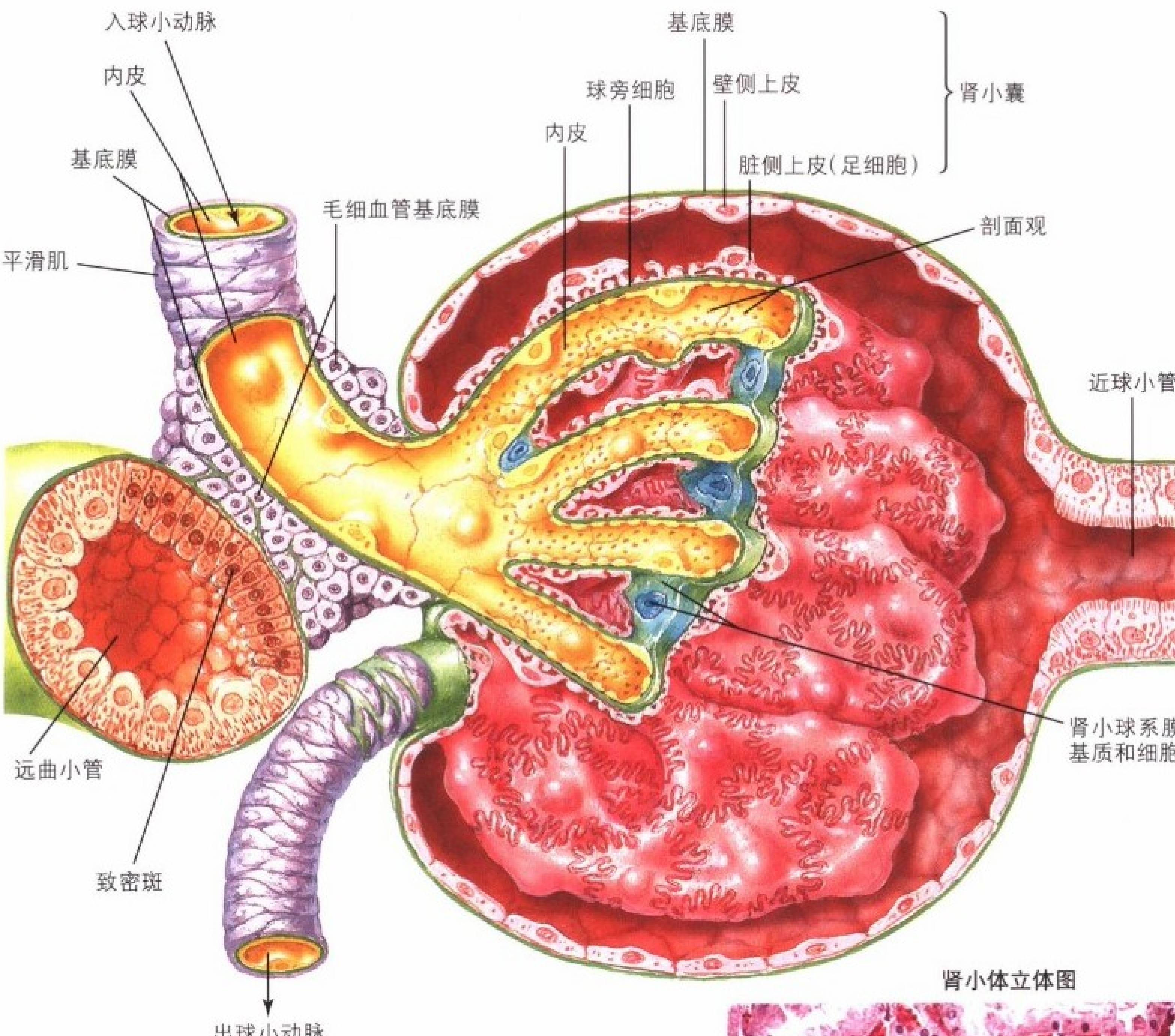


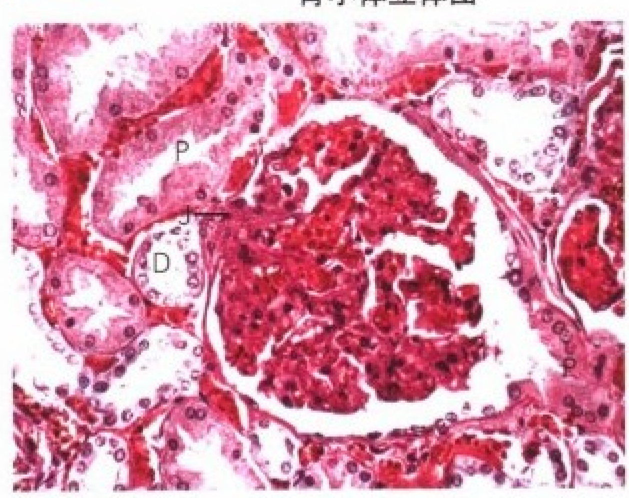
图 9-3 肾单位周围血管

肾脏的重要功能是由和血管紧密连接的肾小管实现的,水和其他物质在肾小管和血管间相互交换。肾脏对血浆和尿液的容量和成分产生重要影响,因此肾血管的结构反映其功能而不是组织供氧。在外层肾皮质,每一进入肾小球的入球小动脉分支形成毛细管网,再会聚成为出球小动脉,离开肾小体。一些神经递质、药物及体液因子通过舒张入球小动脉或收缩出球小动脉增加肾小球滤过率,反之收缩入球小动脉或舒张出球小动脉减少肾小球滤过率。每一肾单位的肾小管被血管缠绕,形成管周毛细血管网,从而进行水、电解质及一些物质的交换。这种交换功能便成为一些药物尤其是利尿药的作用靶点。

肾小体组织学结构



肾小体立体图

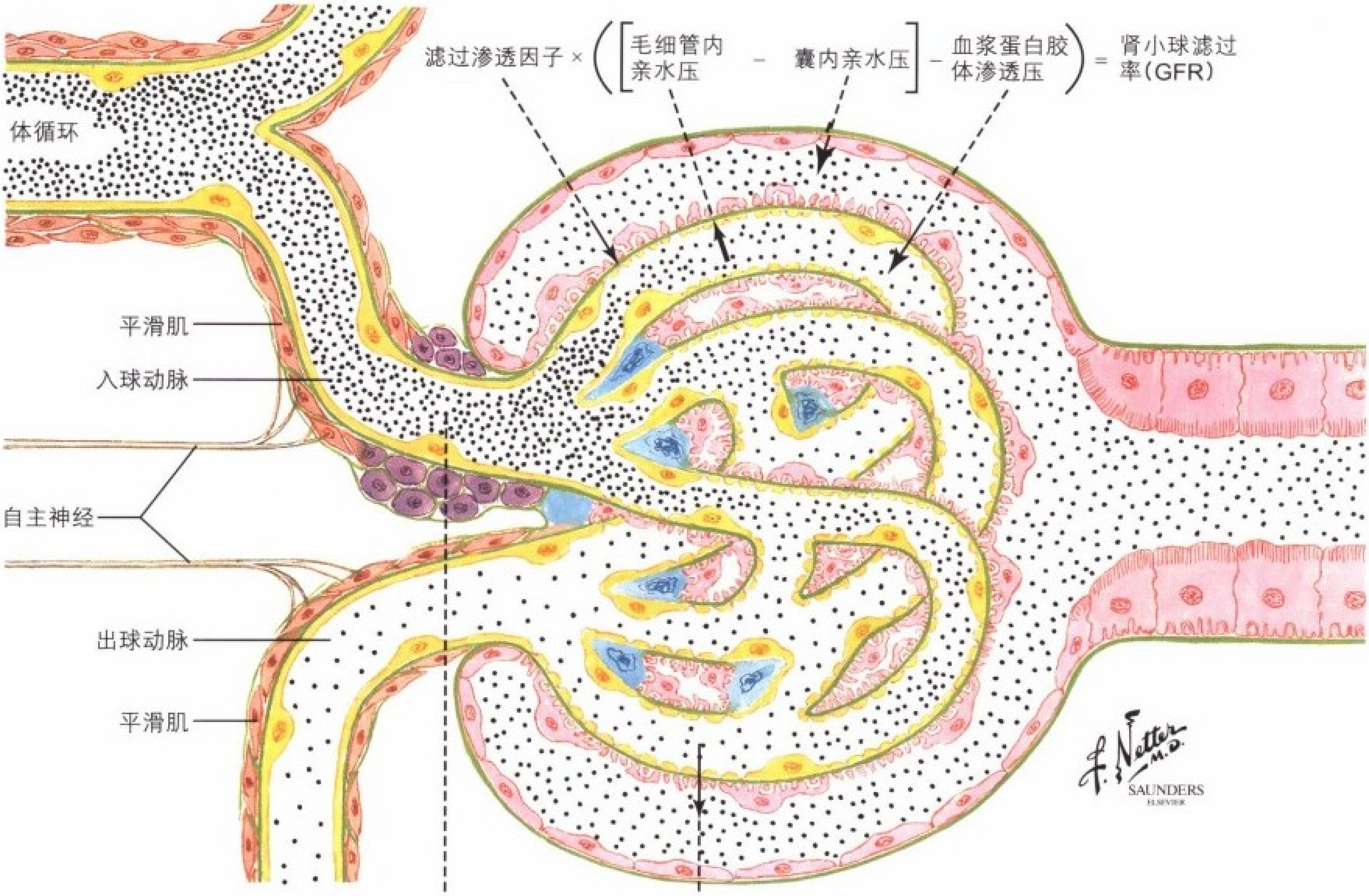


人肾小体
HE染色×350
P为近球小管
D为远球小管
J为球旁细胞

F. Netter M.D.
SAUNDERS
ELSEVIER

图 9-4 肾小球

肾小球是入球动脉血流和肾单位间重要的屏障。肾小球过滤血浆,液体和带负电荷的离子形成超滤液进入肾单位,肾小球同时也是大分子物质(分子量>5KD,如血浆蛋白)的屏障。这样血浆蛋白和与其结合的药物分子不能通过健康人肾小球进入肾单位,仅较小的游离药物或代谢物能通过。然而受损的肾小球可以让血浆蛋白通过,这样尿液中含有蛋白,提示肾脏出现功能障碍。肾脏出现疾病时,与正常情况相比,药物能更快地进入肾单位并被排泄,这样药物或其代谢物呈现出较短的血浆半衰期。能改变肾小球滤过率的激素和拟激素样药物有血管紧张素Ⅱ(收缩入球小动脉,减少肾小球滤过率)和心房利尿肽及前列腺素E_2(舒张入球小动脉,增加肾小球滤过率)等。



$$(P_{in}) \times (GFR) = (U_{in}) \times (V)$$

血浆菊粉浓度 × 肾小球滤过率 = 尿液菊粉浓度 × 尿流量

$$GFR = \frac{U_{in} \times V}{P_{in}}$$

图 9-5　实际应用：肾小球滤过率测量

肾小球滤过率(GFR)是反映肾功能和决定药物及其代谢物消除的一个重要参数。一般而言，GFR越大，消除速率越快。GFR可以通过非损伤性测定某物质从血浆被消除(或尿液中出现)的速率而确定。该方法要求被测定的物质可以被肾小球自由滤过，但不能在肾小管被重吸收或分泌。分子量为5KD的果糖多聚淀粉-菊粉可以满足此要求。GFR测定过程：待血液中菊粉含量稳定后，测量血浆菊粉浓度(P_{in})、尿液菊粉浓度(U_{in})、尿流量(V)，然后通过公式GFR=(V × U_{in})P_{in}计算出GFR。健康成人肾脏GFR大约120mL/min。老年人清除率通常降低，导致药物消除减慢，这时给药剂量需要适当的调整。

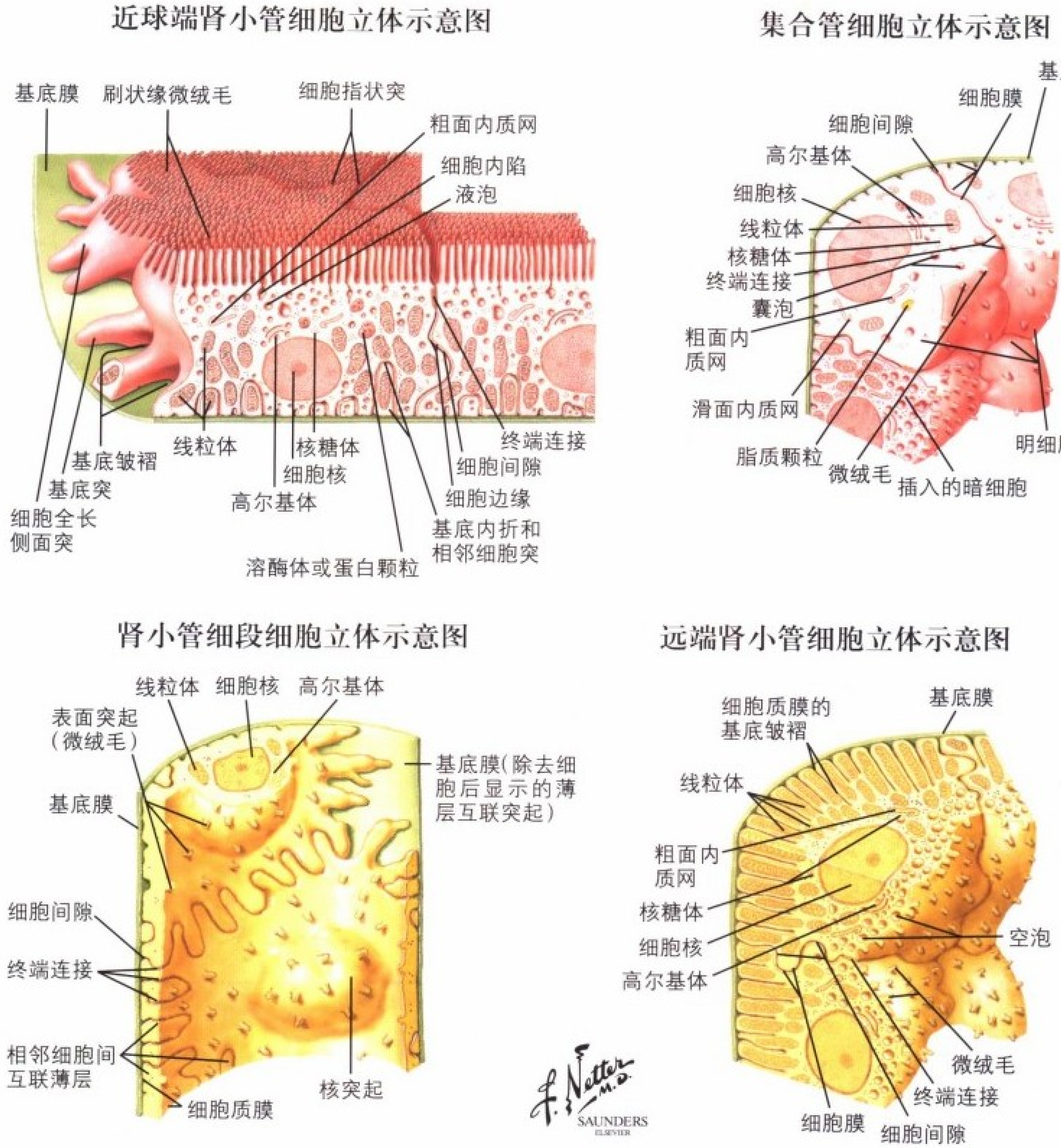
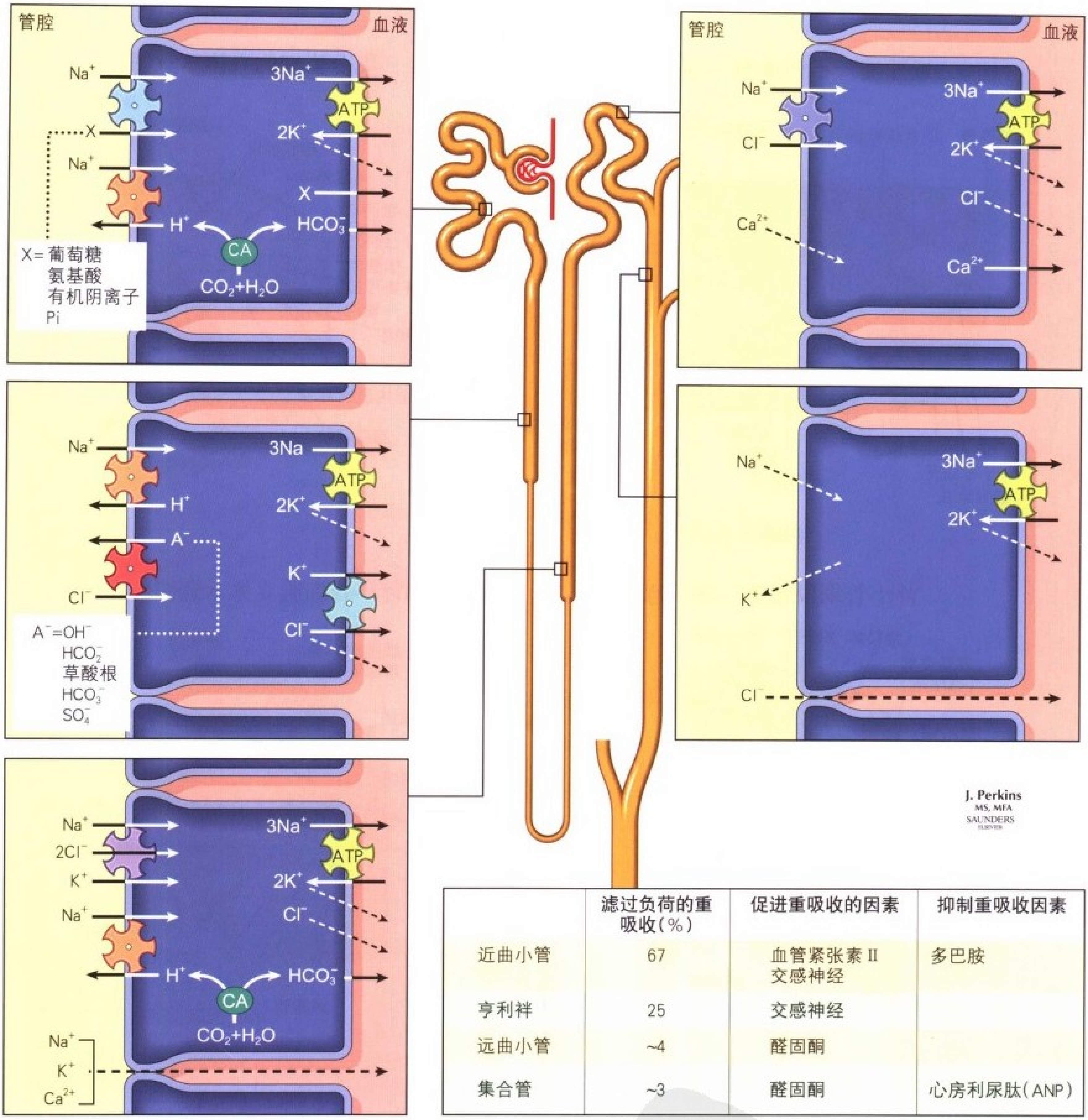


图9-6 肾小管

肾小管的结构和功能对理解药物对肾脏作用是重要的。肾小管近球部分及降支细段有相似的结构(在细胞大小和形状有点差异)。细胞间呈现紧密连接，防止物质在管腔渗漏。近端小管细胞重吸收水和其他物质，而细段小管较少的短微绒毛代替了近球小管大的刷状缘。亨利袢降支和升支的位置和对水的通透性构成了逆流倍增器作用，以便对尿液浓缩。肾小管的远端构成亨利袢升支粗段和远曲小管。远端小管的超微结构和巨大表面积为 Na^{+} 从小管腔液体主动转运、氨形成、尿酸化提供了能量需求。药物对每一段小管的特殊作用影响着肾功能。

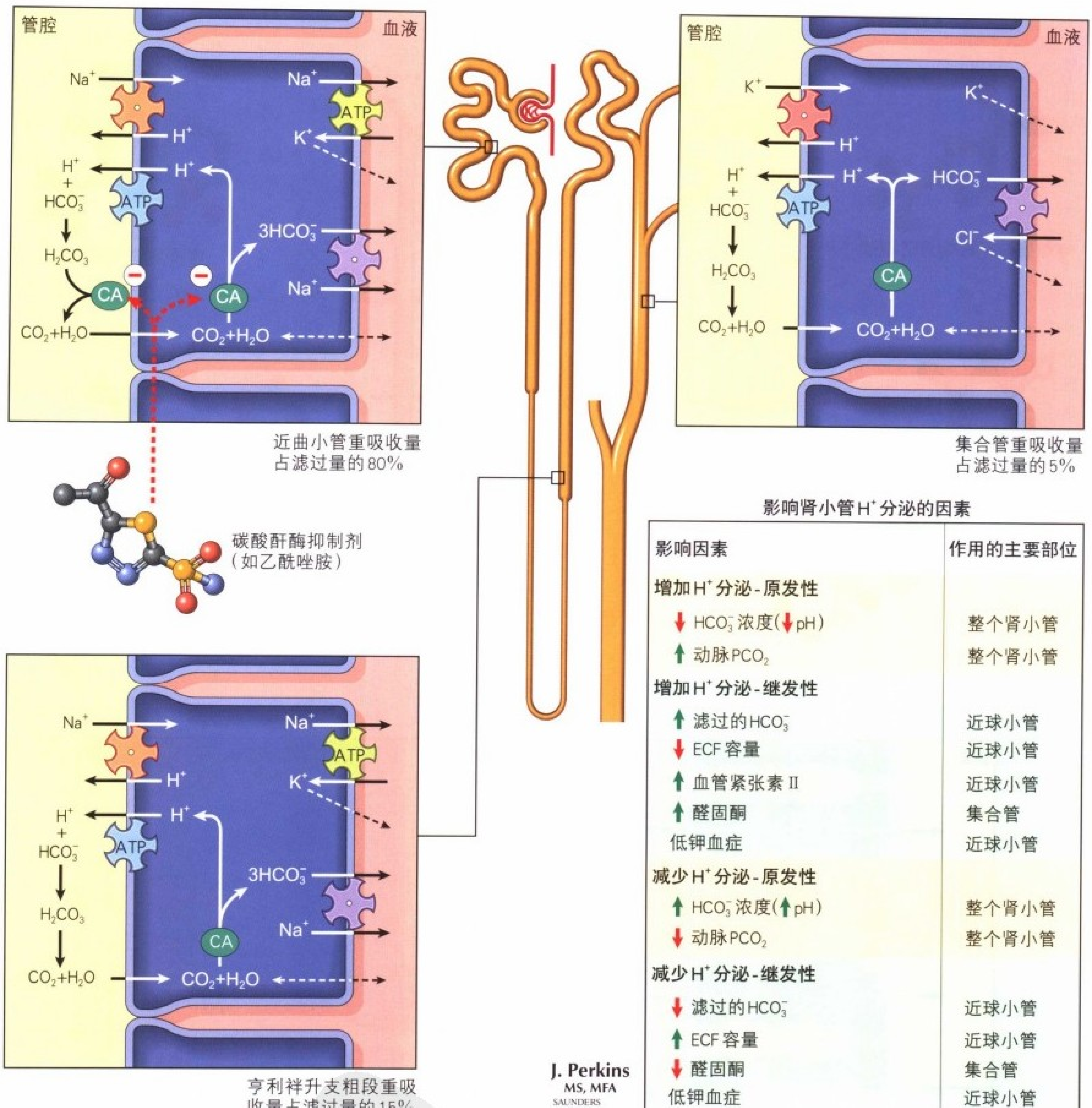


	滤过负荷的重吸收(%)	促进重吸收的因素	抑制重吸收因素
近曲小管	67	血管紧张素 II 交感神经	多巴胺
亨利袢	25	交感神经	
远曲小管	~4	醛固酮	
集合管	~3	醛固酮	心房利尿肽(ANP)

图9-7 离子和水的重吸收

99%以上的肾小球超滤液在小管腔被重吸收。肾脏与其说是消除器官，不如说是潴留器官。水和Na^+在肾小管重吸收的驱动力为Na^+主动重吸收。影响Na^+主动转运的药物能改变尿量和尿液成分。Na^+重吸收过程是逆浓度梯度和电位梯度（管腔液体相比管周为电负性），是需要能量的主动过程（能量由ATP提供）。Na^+主动摄取机制涉及到一个协同转运体，其进行Na^+-K^+交换，这是药物影响Na^+转运的重要因素。Cl^-和其他离子或由Na^+和其它离子的协同转运被重吸收，或通过被动扩散被重吸收。通过离子转运建立的渗透压梯度驱动水离开管腔。激素和药物通过减少离子转运或渗透压梯度而减少离子和水的重吸收，这样增加了尿量和尿液中离子含量而产生利尿作用。

PDG



影响肾小管H^+分泌的因素

影响因素	作用的主要部位
增加H^+分泌-原发性	
↓ HCO_3^-浓度（↓pH）	整个肾小管
↑ 动脉PCO_2	整个肾小管
增加H^+分泌-继发性	
↑ 滤过的HCO_3^-	近球小管
↓ ECF容量	近球小管
↑ 血管紧张素Ⅱ	近球小管
↑ 醛固酮	集合管
低钾血症	近球小管
减少H^+分泌-原发性	
↑ HCO_3^-浓度（↑pH）	整个肾小管
↓ 动脉PCO_2	整个肾小管
减少H^+分泌-继发性	
↓ 滤过的HCO_3^-	近球小管
↑ ECF容量	近球小管
↓ 醛固酮	集合管
低钾血症	近球小管

图9-8　碳酸氢盐重吸收

碳酸氢盐或HCO_3^-是与药物代谢相关的重要的离子，HCO_3^-和CL^-是碳酸酐酶抑制剂类利尿剂关系密切的离子。HCO_3^-能自由通过肾小球，进入肾小管。在肾小管被重吸收，约80%～85%在近曲小管被吸收，此过程涉及H^+分泌，因此HCO_3^-重吸收可以被碳酸酐酶抑制剂所抑制。虽然在通常情况下，所有滤过的HCO_3^-都被重吸收且没有分泌至尿液，但一些因素通过影响肾小管H^+分泌，而使少量HCO_3^-随尿液排出，肾脏通过产生新的HCO_3^-来补充丢失。乙酰唑胺是一主要影响近曲小管HCO_3^-交换的利尿剂。

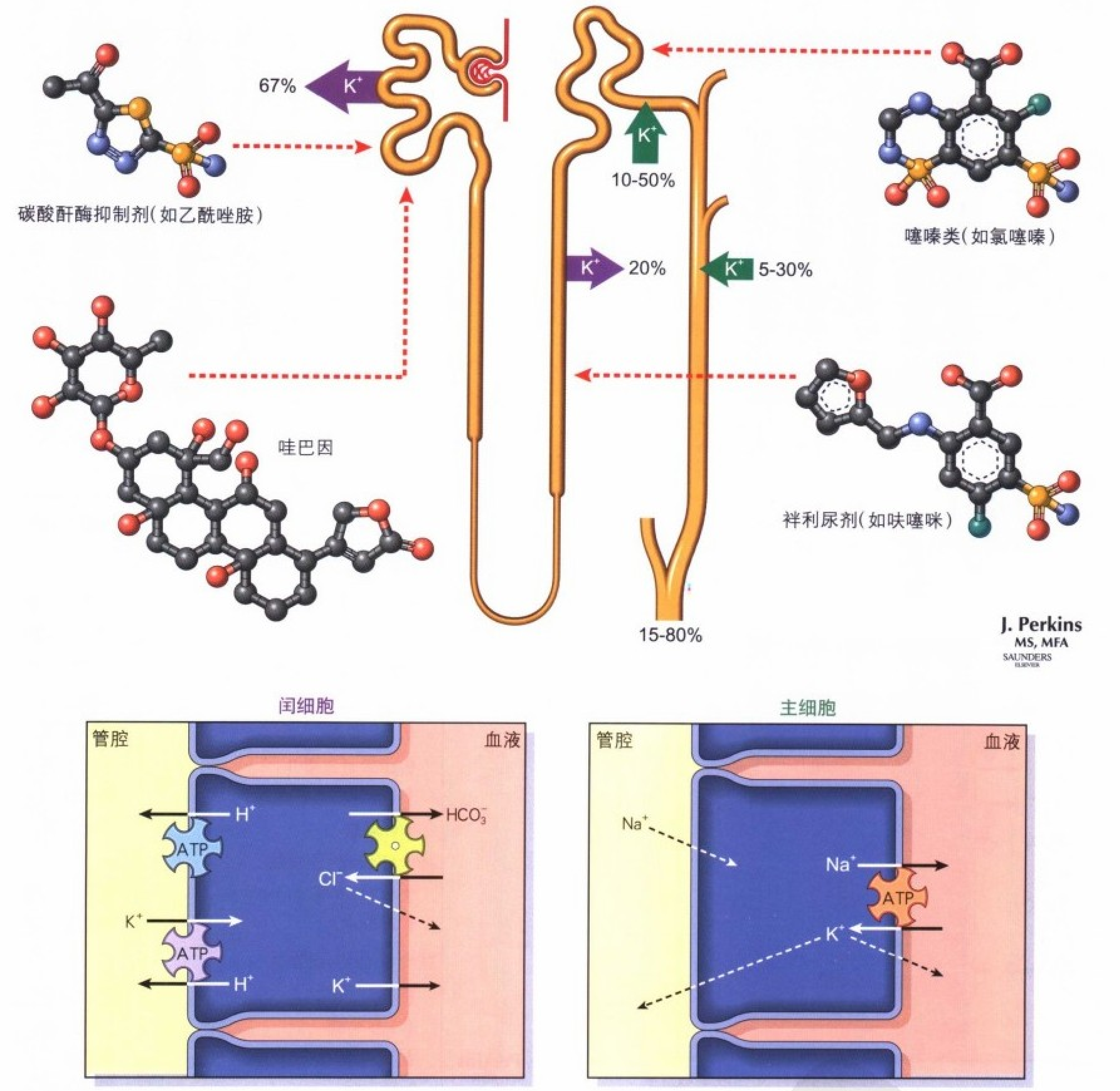


图9-9　K⁺排泄

肾脏是K^+从体内排泄的主要途径。大部分滤过的K^+在近曲小管和亨利袢被重吸收，尿液排泄的K^+主要由远曲小管分泌活性所决定。一些利尿剂及其他药物，或通过增加远曲小管尿液流速及Na^+排泄(如利尿酸、呋噻咪)、或碱化远曲小管尿液(如碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺)、或阻断小管K^+重吸收(如哇巴因)而使尿液中K^+大量排泄，从而产生副作用。一些利尿剂如保钾利尿剂则不使K^+丢失(见图9-16)。

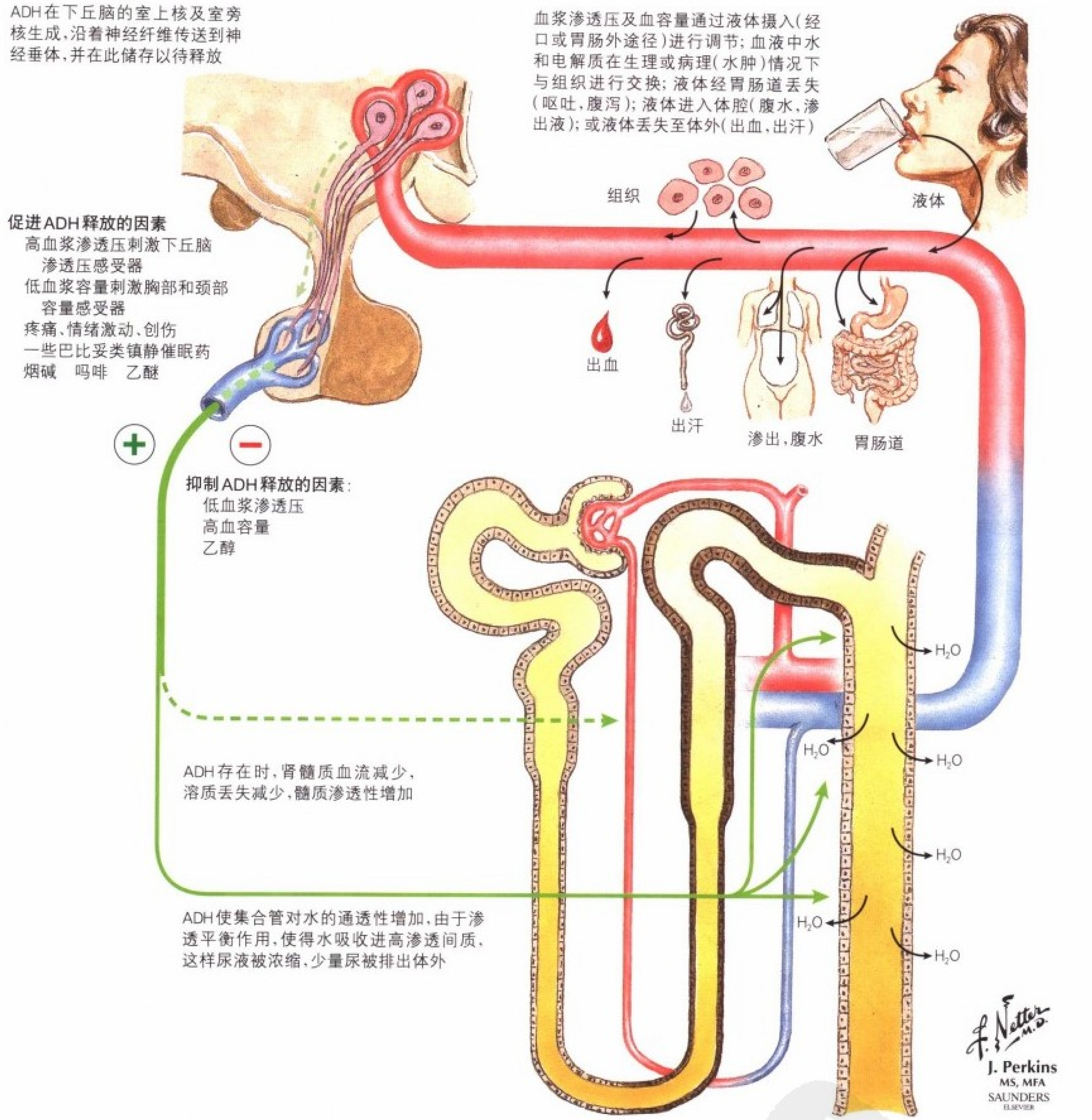


图9-10 抗利尿激素(ADH)

抗利尿激素(人体内称为精氨酸加压素)，九肽化合物，分子量1KD，由下丘脑合成，从垂体后叶释放至血液。其结构类似于缩宫素，但是具有更强的抗利尿作用(大于100倍)。ADH改变集合管管壁细胞的形态，增加其通透性。水从集合管腔进入到肾间质，在间质和管腔液体形成渗透平衡。在ADH存在下，集合管重吸收的水量由通过集合管液体量决定。ADH使尿液浓缩。诱导ADH释放的刺激因素有血浆渗透压、疼痛、激动、创伤和一些药物(烟碱、吗啡、乙醚、巴比妥类)，乙醇抑制ADH释放。

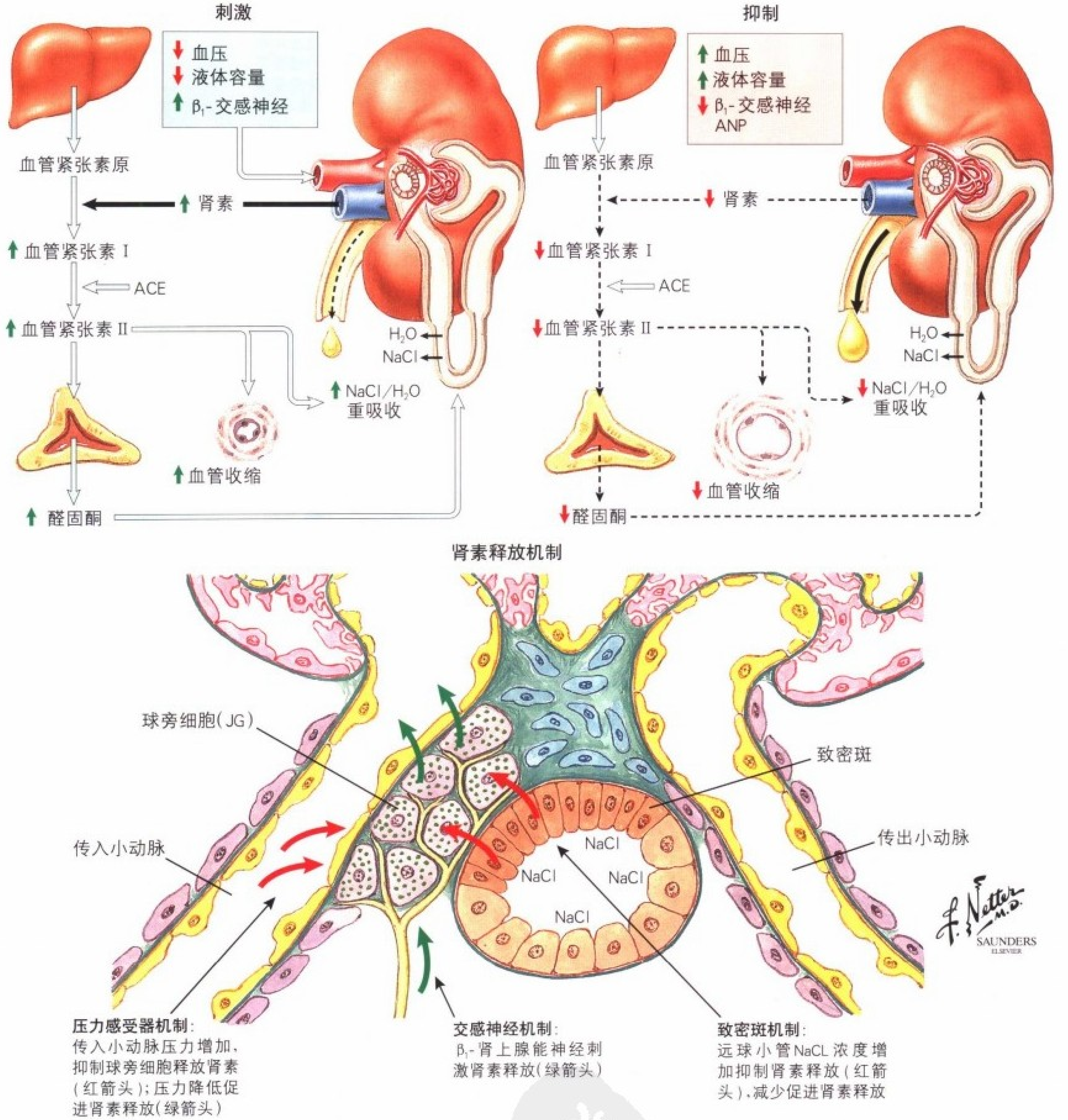


图9-11　肾素-血管紧张素-醛固酮系统

除了ADH,第二个容量调节系统——肾素-血管紧张素-醛固酮系统也参与了肾脏体液调节。肾素由肾脏合成和分泌,为一蛋白水解酶,分子量40KD,血压、体液容量、Na^+减少和H^+增加可刺激其分泌。肾素使血管紧张素原(肝脏产生的α球蛋白)转化为十肽血管紧张素Ⅰ,血管紧张素Ⅰ在肺脏转化成血管紧张素Ⅱ,其为很强的血管收缩剂,并刺激肾上腺释放醛固酮。血管紧张素Ⅱ和醛固酮分别刺激近曲小管和集合管对NaCl和水重吸收。催化血管紧张素Ⅰ转化成Ⅱ的酶称作血管紧张素转化酶(ACE)。该酶为ACE抑制剂类抗高血压药作用靶点。

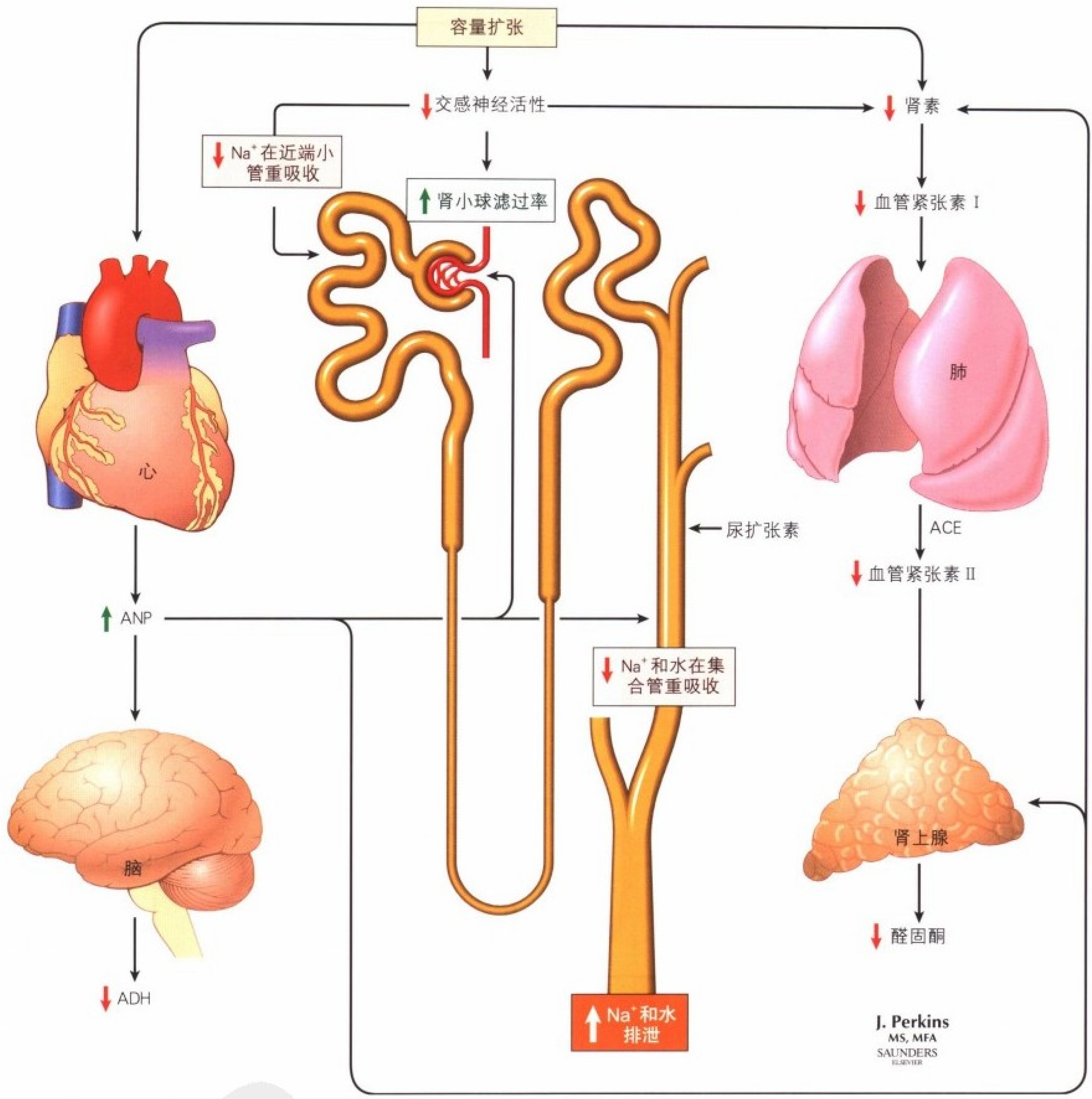


图9-12　维持容量稳态的系统调节

肾脏是维持细胞外液体容量稳态调节机制的一部分。参与液体稳态调节的器官还包括心脏(心输出量、心率)，中枢神经系统(交感神经张力、ADH释放)，肺(转化血管紧张素Ⅰ为血管紧张素Ⅱ)，肾上腺(释放醛固酮)。几个反馈控制机制在这些调节机制中发挥重要作用，以保证对容量扩张(细胞外液体增加)和容量减少(细胞外液体减少)产生反应。

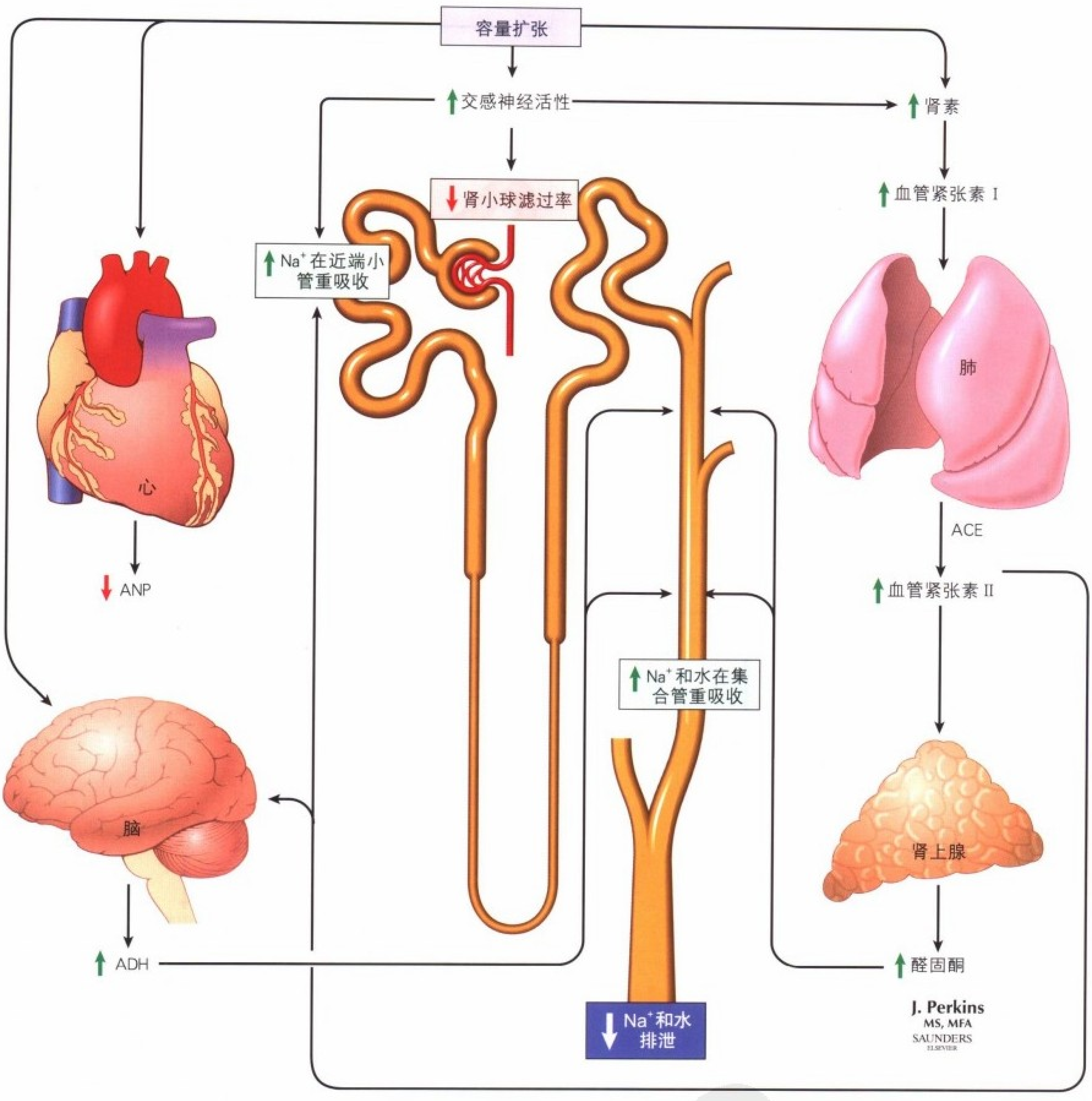


图9-12 维持容量稳态的系统调节(续)

基于此调节机制设计的选择性作用于此系统的药物使心血管系统疾病如高血压和心衰治疗发生了巨大进步(在第四章讨论)。

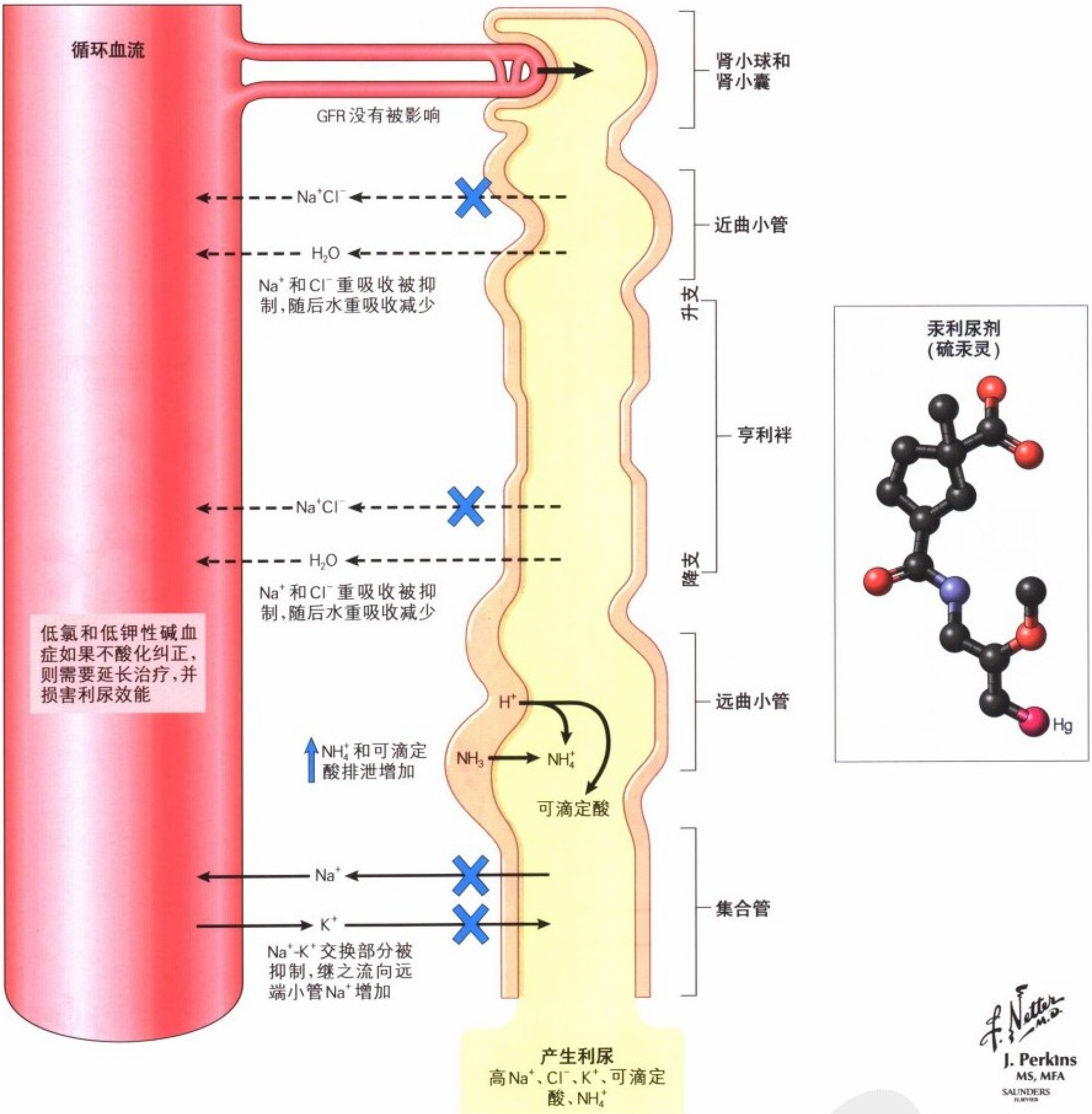


图9-13 汞利尿剂

有机汞利尿剂主要抑制亨利袢升支的活性Cl^-转运。在酸性条件下，Hg^+解离后结合到巯基酶抑制其活性，Na^+重吸收减少，致使大量的Na^+和Cl^-被排泄。在利尿时由于大量的Na^+流到远端小管，使得K^+、H^+、NH^+、可滴定酸、HCO_3^-排泄增加。在碱性条件下，Hg^+不能解离，病人对汞利尿剂产生耐受。酸化剂如NH_4Cl可被用来抵消此作用。汞利尿剂(硫汞灵)口服很难吸收，需要肌肉注射。因为给药途径不方便和毒性(如全身中毒、心脏毒性、过敏反应、肾功能障碍)，汞利尿剂基本上被废弃。由于该利尿剂不引起K+排泄，有时也用于慢性心衰、肝硬化和肝门梗阻导致的水肿。

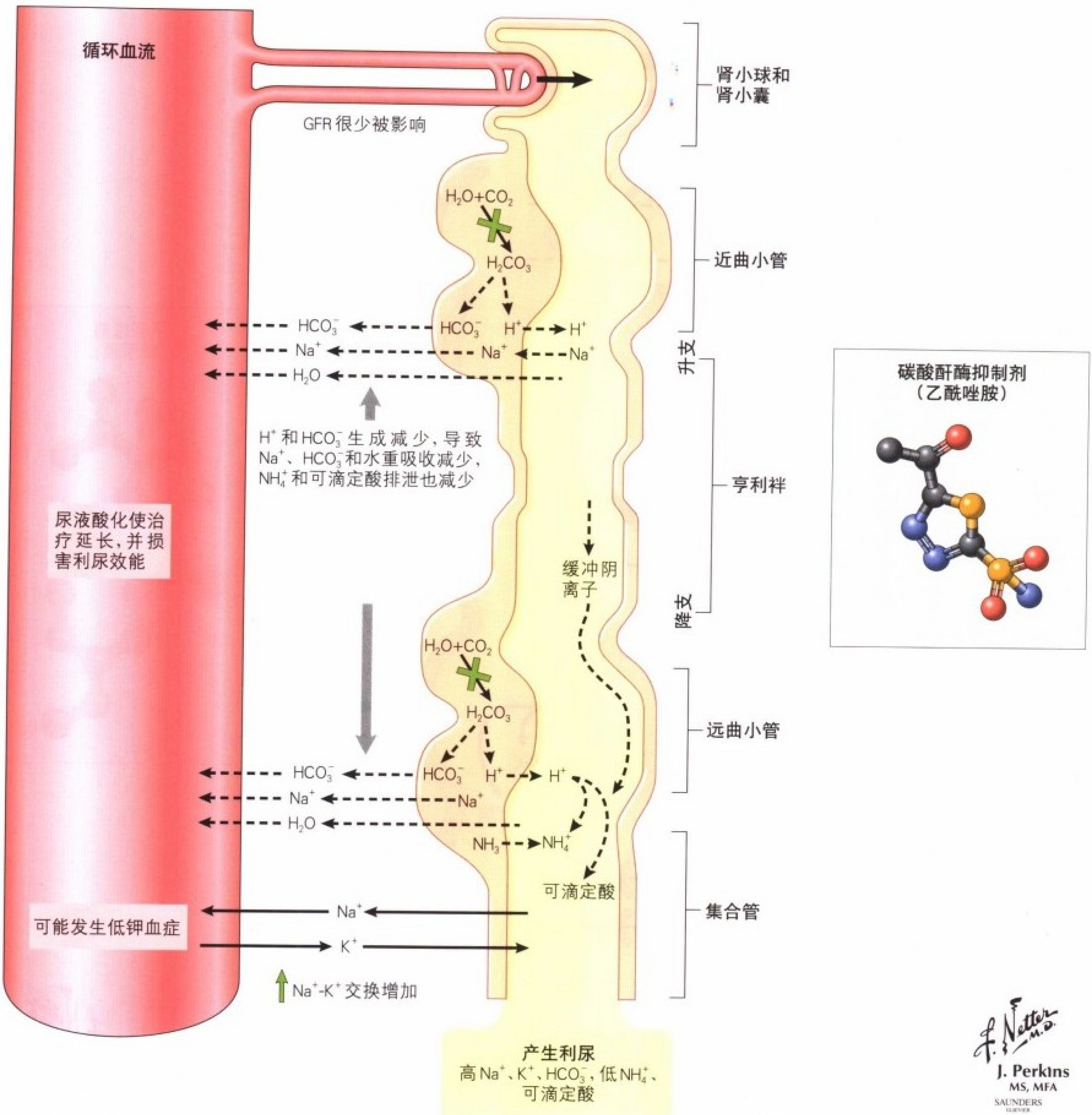


图9-14 碳酸酐酶抑制剂

乙酰唑胺、布林唑胺、二氯磺胺和多佐胺等利尿剂通过抑制近曲小管上碳酸酐酶产生利尿作用。碳酸酐酶催化水解碳酸。由于碳酸酐酶被抑制，Na^+-H^+交换需要的H^+生成减少，HCO_3^-和Na^+在近端小管重吸收被抑制，从而产生利尿作用。由于Na^+重吸收减少，远曲小管的Na^+-K^+交换增加，增加的Na^+、K^+、HCO_3^-随尿排泄，Cl^-被保留，导致尿液被酸化，从而使机体对利尿剂产生耐受。碳酸酐酶抑制剂是相对较弱的利尿剂，可用来治疗青光眼（减少房水形成）、癫痫小发作（机制不清）、水杨酸或HCO_3^-中毒（碱化尿液）。此类药能产生中枢神经作用、低钾血症和高血糖。

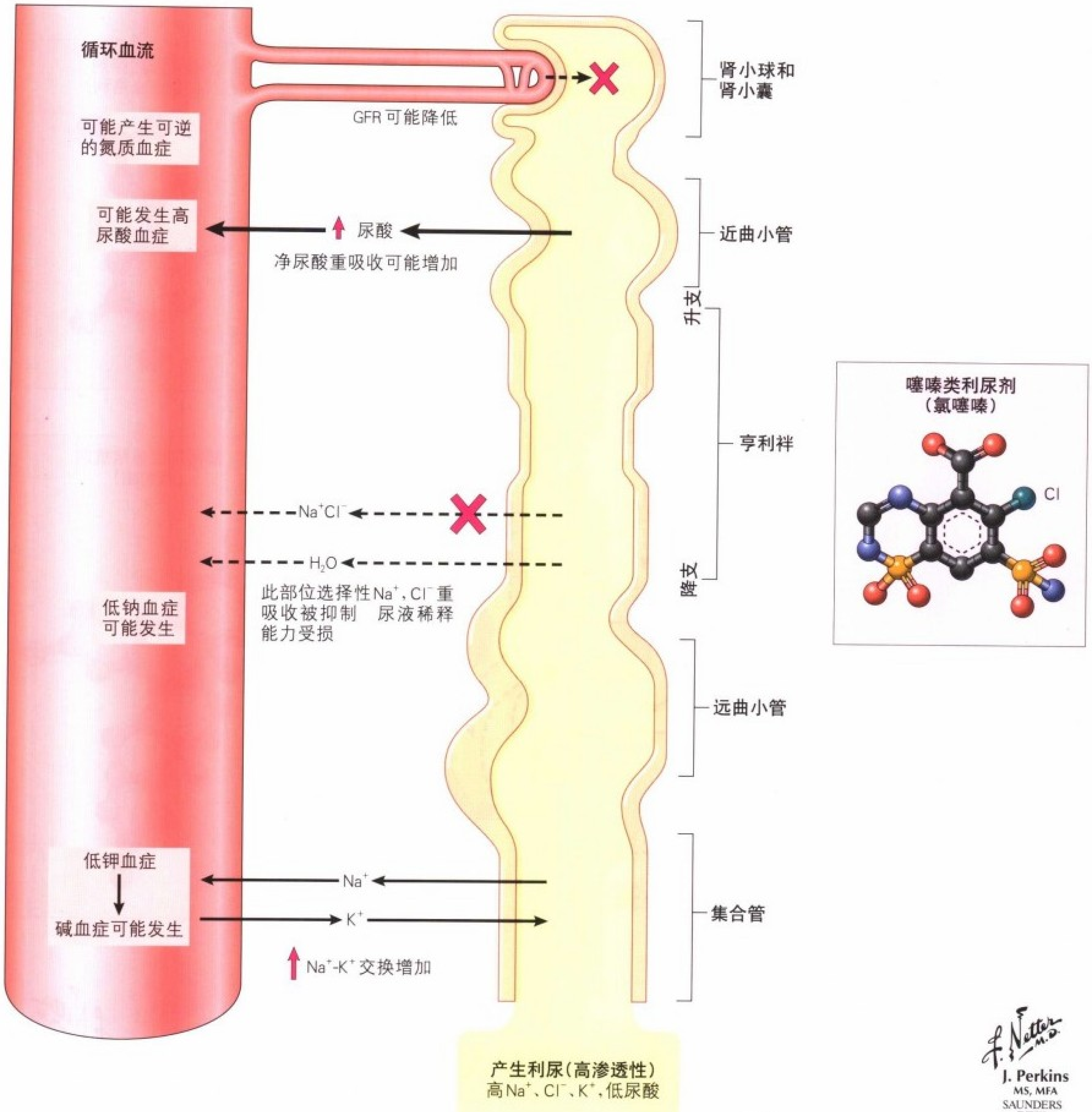


图9-15　噻嗪类利尿药

噻嗪类利尿剂如苄氟噻嗪、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、泊利噻嗪、三氯噻嗪，通过抑制亨利袢升支远端部分和远曲小管的近端部分的Cl^-重吸收产生利尿作用。Na^+、K^+、Cl^-和HCO_3^-排泄增加。机体对此类药的利尿作用不会产生耐受。噻嗪类利尿剂通常用于治疗慢性水肿、原发性高血压，在肾病、一些糖尿病性尿崩症和高钙血症也有少量应用。常见不良反应是低钾血症(通过补钾可以纠正)，还可导致碱血症和高血糖症。当此类药和洋地黄类联用治疗慢性心衰时，应特别小心，因为在低K^+情况下容易出现洋地黄中毒。噻嗪类通过肾小球滤过和肾小管分泌排泄，所以从肾小管分泌时与尿酸发生竞争。

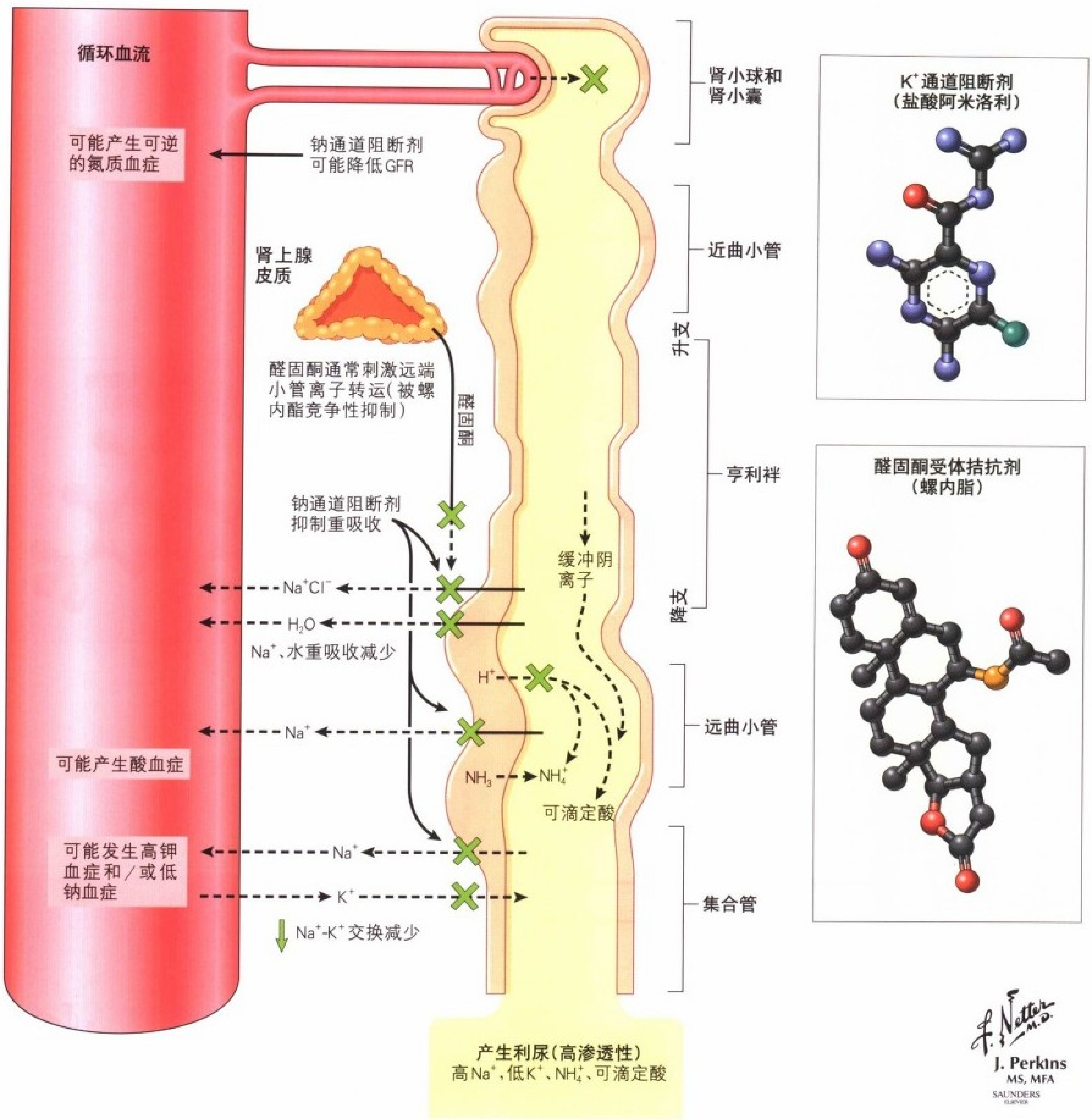


图9-16 保钾利尿剂

两类主要的保钾利尿剂为钠通道阻断剂(如盐酸阿米洛利,氨苯蝶啶)和醛固酮受体拮抗剂(螺内酯)。钠通道阻断剂抑制Na^+重摄取,增加Na^+、Cl^+排泄,干扰Na^+转运,减少K^+排泄。此类药轻度增加Na^+、Cl^+、HCO_3^-排泄,当其和其他利尿剂联合用药,Na^+排泄增加,K^+保留。此类药可能产生可逆的氮质血症。氨苯蝶啶能升高血尿酸水平,所以痛风病人使用时应小心。螺内脂减少醛固酮介导的远曲小管Na^+-K^+交换,从而增加Na^+而减少K^+排泄。此两类药的副作用是高钾血症(尤其有肾功能损害时)。通常不推荐合并应用保钾利尿剂,但他们通常和增加K+排泄的噻嗪类利尿剂合用。

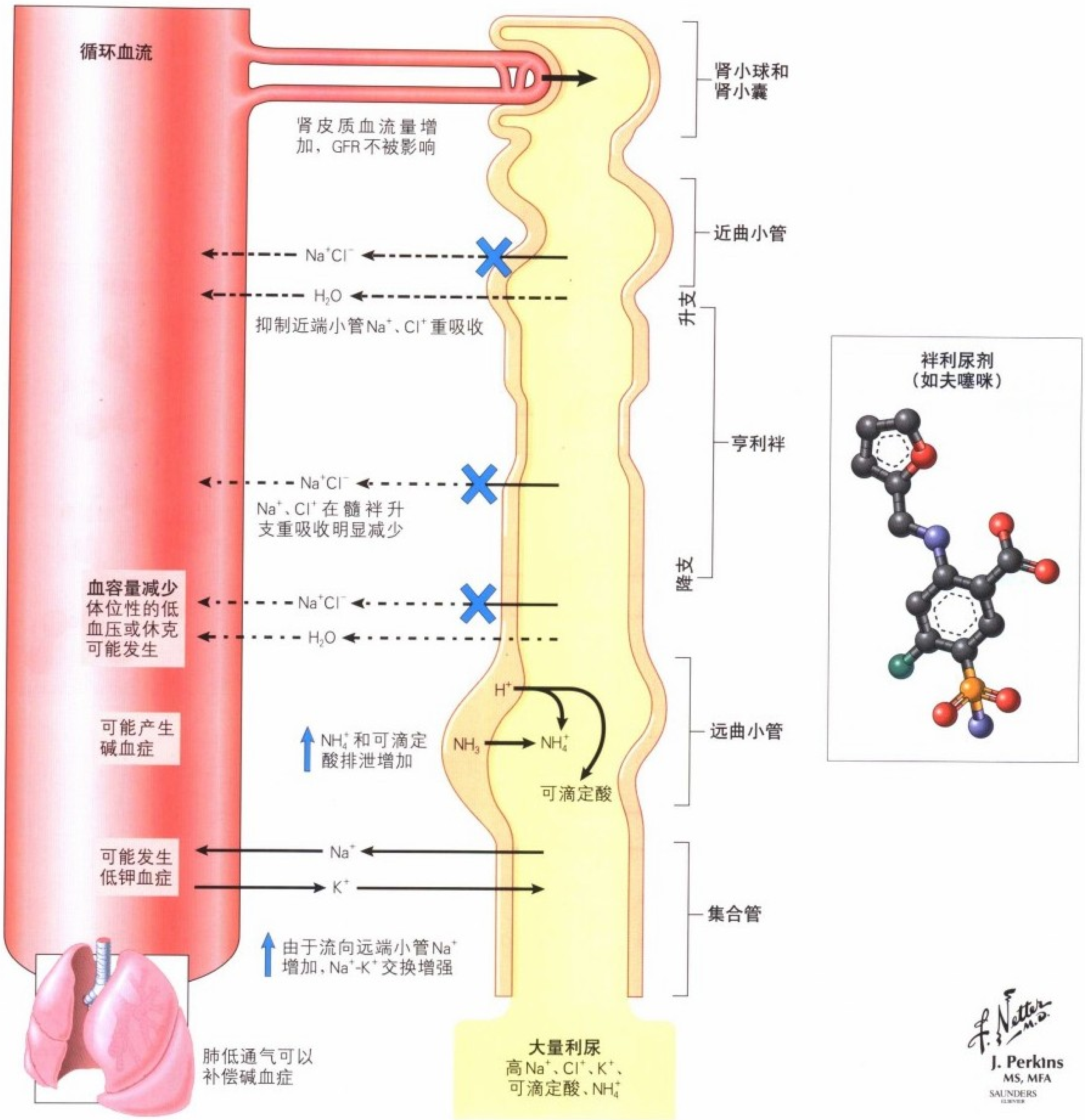


图9-17 袢（高效）利尿剂

这类利尿剂（如布美他尼、依他尼酸、呋噻咪、托噻咪）主要作用于亨利袢升支粗段。因为其具有最大的利尿效能，所以又称作高效利尿剂。他们作用于肾小管腔侧，抑制电解质重吸收，产生大量的Na^+、Cl^+、K^+、Mg^{2+}、Ca^{2+}排泄。NaCl在亨利袢重吸收被抑制，减少逆流浓缩机制，造成尿量明显增加。布美他尼、呋噻咪、托噻咪是弱的碳酸酐酶抑制剂，依他尼酸没有磺胺结构，对此酶没有抑制作用。此类药增加Cl^+排泄强于Na^+，导致低氯性碱血症。机体对此类药不会产生耐受。袢利尿剂用于治疗急性肺水肿、慢性心衰、肝硬化及肾脏疾病引起的水肿治疗。水和电解质紊乱是其最常见副作用。

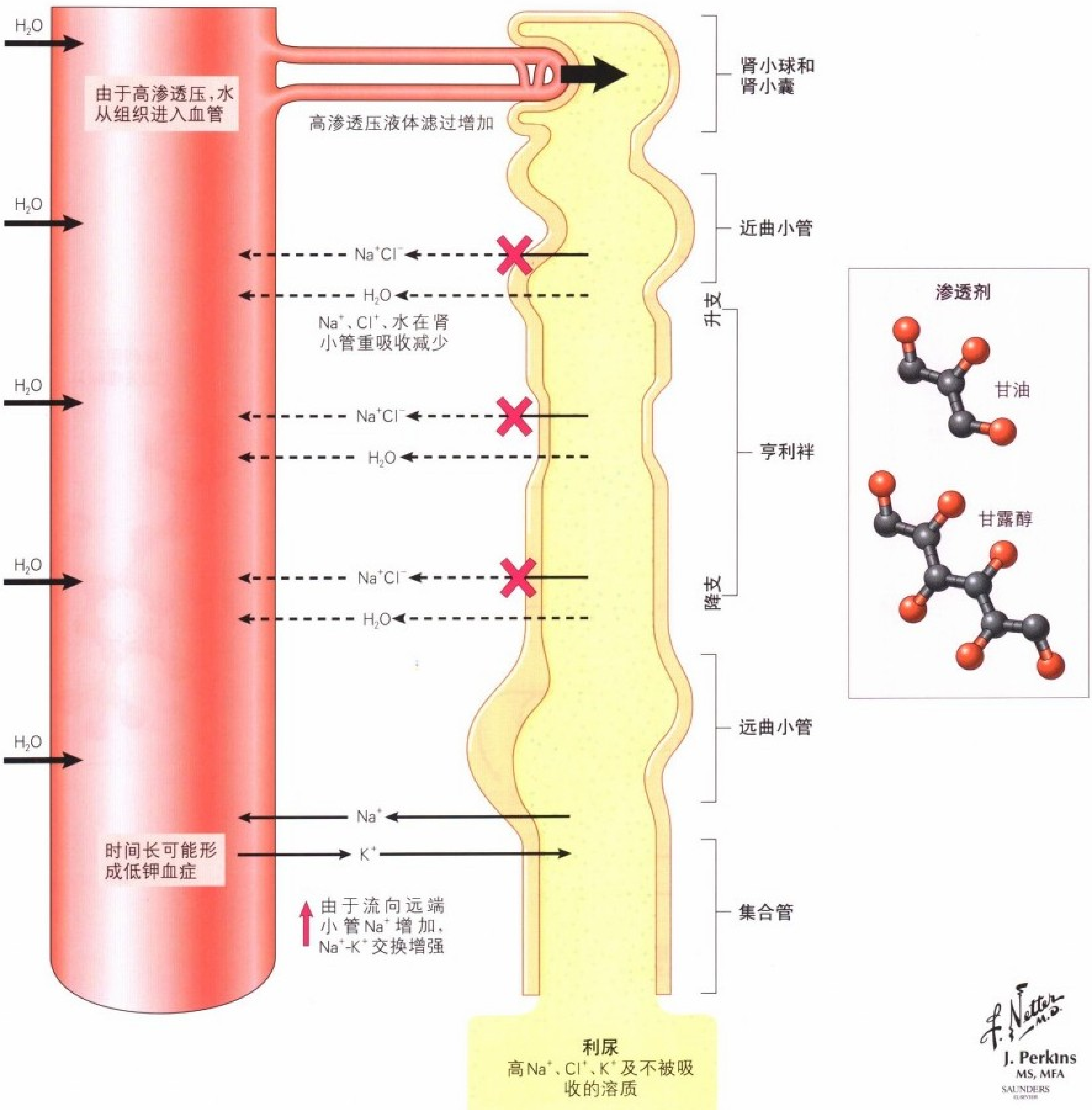
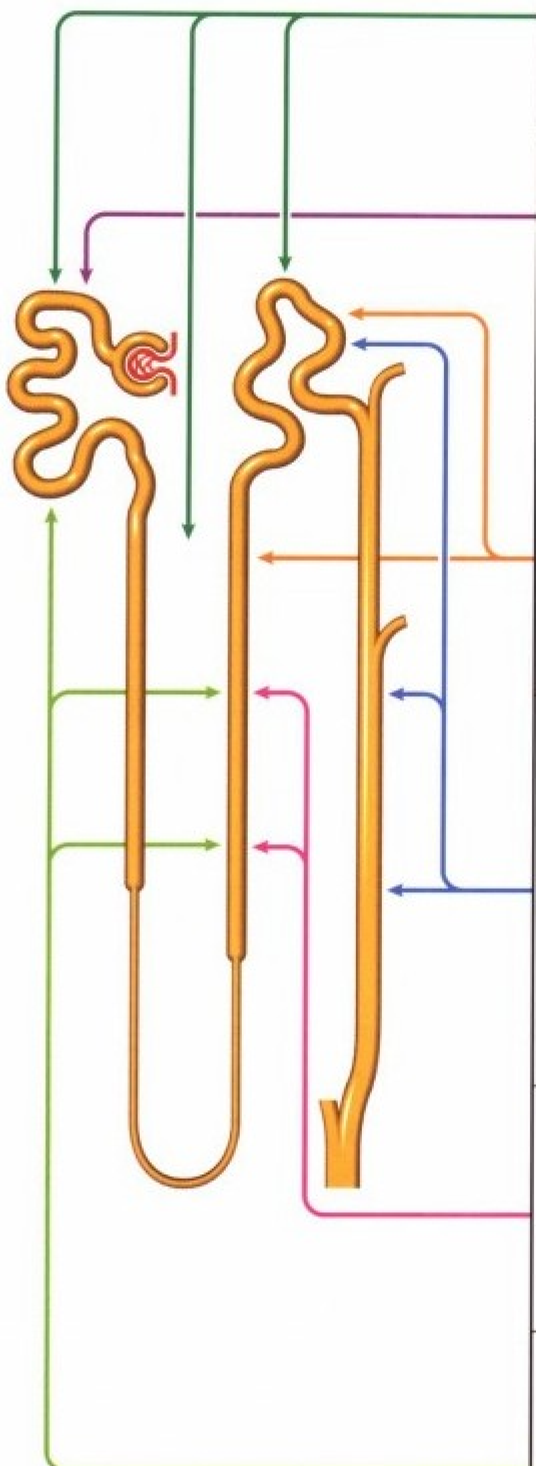


图9-18　渗透剂

渗透性利尿剂（如甘露醇、甘油）通过肾小球进入肾小管，由于其分子比较大，在肾小管几乎不被吸收。在小管腔由于不被吸收，导致小管腔膜内外形成渗透浓度梯度。在近曲小管，Na^+和水重吸收减少，产生利尿作用，但Na^+、Cl^+排泄没有明显减少。甘露醇结构为六炭糖醇，是最常用的渗透剂，需静脉给药，在体内不被代谢。渗透性利尿剂被用来治疗脑水肿、青光眼（通过降低脑脊髓或眼内液体压力）、少尿、无尿和急性肾功能衰竭（如预防性）。由于渗透性利尿剂增加血容量，不良反应包括慢性心衰病人出现失代偿。治疗肾衰或肝硬化时发生渗透压增高或低钠血症。



药　物	给药途径	主要作用部位	对Na^+重吸收主要效果
汞利尿剂（如美拉鲁利、氯汞君）	肌肉	近端和／或远端小管和亨利袢	阻断等渗性Na^+、Cl^+重吸收
碳酸酐酶抑制剂（如乙酰唑胺、二氯磺胺）	口服	近端小管	通过抑制碳酸酐酶，减少H^+分泌和Na^+、HCO_3^-重吸收
噻嗪类（如氯噻嗪）	口服	肾皮质亨利袢和远端小管	抑制远端小管稀释段选择性Na^+、Cl^+重吸收，破坏尿液稀释
保钾利尿剂（如盐酸阿米洛利、氨苯蝶啶、螺内酯）	口服	远端小管 集合管	盐酸阿米洛利／氨苯蝶啶 直接抑制远端Na^+、Cl^+重吸收和远端Na^+-K^+，Na^+-H^+交换 螺内酯 竞争性拮抗醛固酮刺激的Na^+、Cl^-重吸收和Na^+-K^+，Na^+-H^+交换重吸收
袢利尿剂（如夫噻咪、依他尼酸）	口服或胃肠外	亨利袢升支	阻断选择性Cl^-、Na^+重吸收，抑制肾脏对尿液的稀释浓缩功能
渗透性利尿剂（如甘油、甘露醇）	静脉	近端小管，亨利袢升支	小管内存在的渗透成分阻滞水的重吸收，减少Na^+、Cl^-净转运

图9-19　各利尿剂治疗作用总结

各类利尿药影响肾小管不同节段的转运过程。由于每类药物对特异的转运过程具有相对选择性和对特异节段产生主要作用，因此它们对病人电解质和酸碱平衡具有特殊作用，所以，每类利尿药可能呈现共同的作用特征及不良反应。每类药具有的特征性作用有利于利尿药的临床选用或其联合用药。

相对效能	对K^+作用	对H^+分泌作用	对肾血流动力学影响	适应症	利尿的副作用
++++	部分抑制远端K^+分泌，但仍可能发生低钾血症	H^+分泌增加	对RPF或GFR无影响	稀释性低钠血症，轻度至全身性水肿	低钾血症，低氯性碱血症，肾毒性，过敏反应
++	K^+分泌增加	H^+分泌减少（碳酸氢盐利尿）	对RPF或GFR很少影响	代谢性碱血症病人，肺（原）性心脏病	高氯性酸中毒，低钾血症
+++	K^+分泌增加	对酸-碱平衡很少影响	可能减少RPF或GFR	轻至中度水肿	低钾血症，低氯血症，代谢性碱血症，稀释性低钠血症，肾前氮质血症，高尿酸血症
+	盐酸阿米洛利/氨苯蝶啶：抑制K^+分泌 螺内酯：阻滞由醛固酮刺激的K^+分泌	盐酸阿米洛利/氨苯蝶啶：抑制远端H^+分泌 螺内酯：阻滞由醛固酮刺激的H^+分泌	盐酸阿米洛利/氨苯蝶啶可能降低GFR 螺内酯对RPF没有影响	高醛固酮血症病人（肝硬化腹水，肾病，严重心衰）	高钾血症，代谢性酸中毒，氮质血症
+++++	K^+分泌增加	H^+分泌增加	低剂量对RPF或GFR很少影响，大剂量增加RPF或GFR	肺性水肿病人，伴有氮质血症、电解质或酸碱紊乱的水肿病人	低钾血症，低氯血症，代谢性碱血症，可能导致细胞外液体缺失，肾病病人耳毒性，高尿酸血症
随剂量而变	K^+分泌轻微增加	H^+分泌很少被影响（HCO_3^-分泌有些增加）	增加RPF和GFR	肾前性氮质血症，脑水肿，中毒	心脏病人可能产生肺水肿，细胞脱水，胞外液体丢失，尿丢失后没有充分补充易形成低钠血症

SAUNDERS
ELSEVIER

图9-19　各利尿剂治疗作用总结（续）

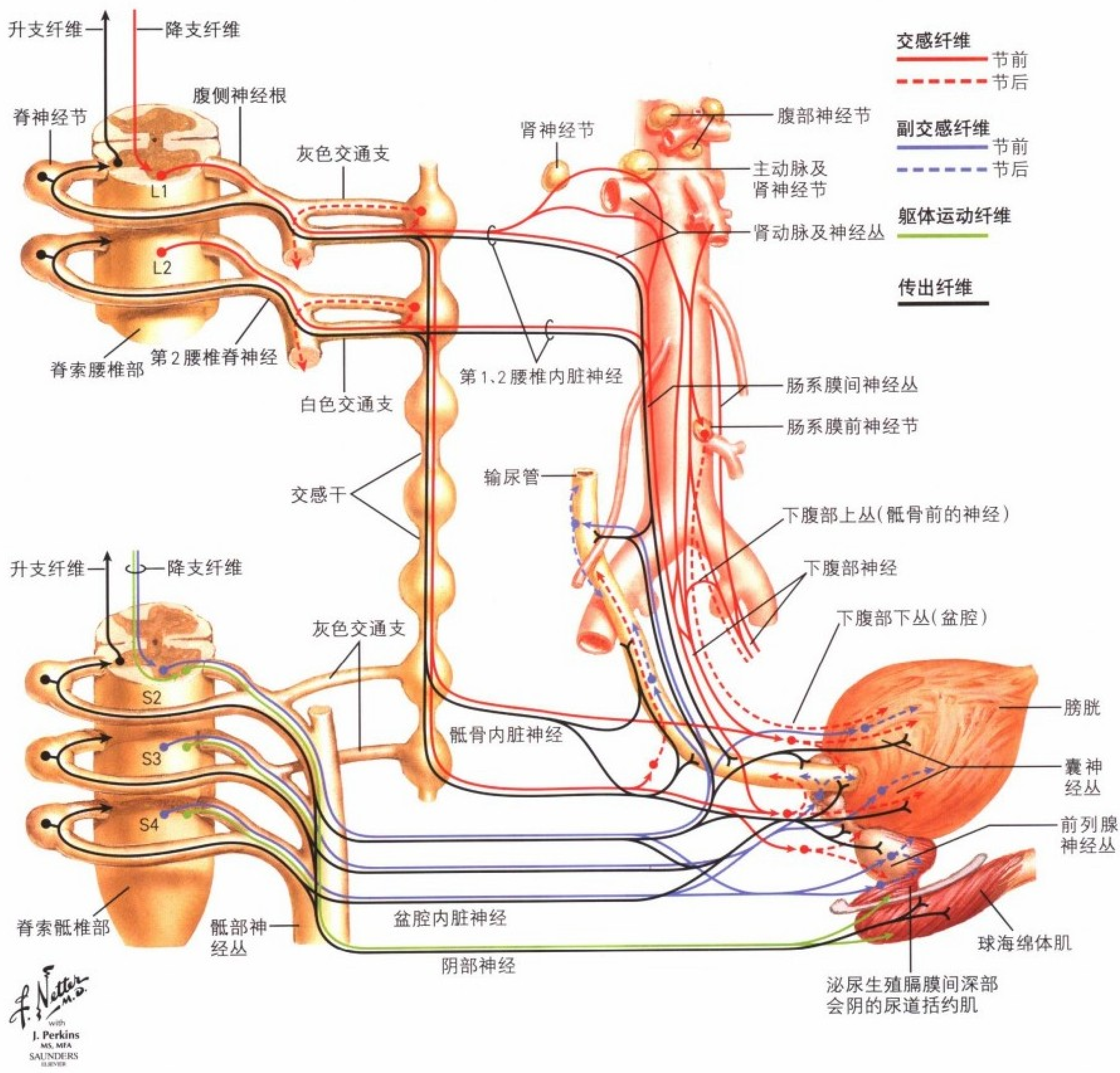


图9-20　尿失禁

通常情况下尿潴留为自主或随意控制。但是，当控制排尿的通路受到破坏或过度激活或激活不足，膀胱平滑肌收缩减弱或不协调或收缩不适当，便发生尿失禁，即刺激增加时排尿和防止排尿能力减弱或二者兼有。虽然尿失禁不会威胁生命，但其具有明显的医学和社会后果。该病通常是家庭不能很好照顾老人的主要原因。

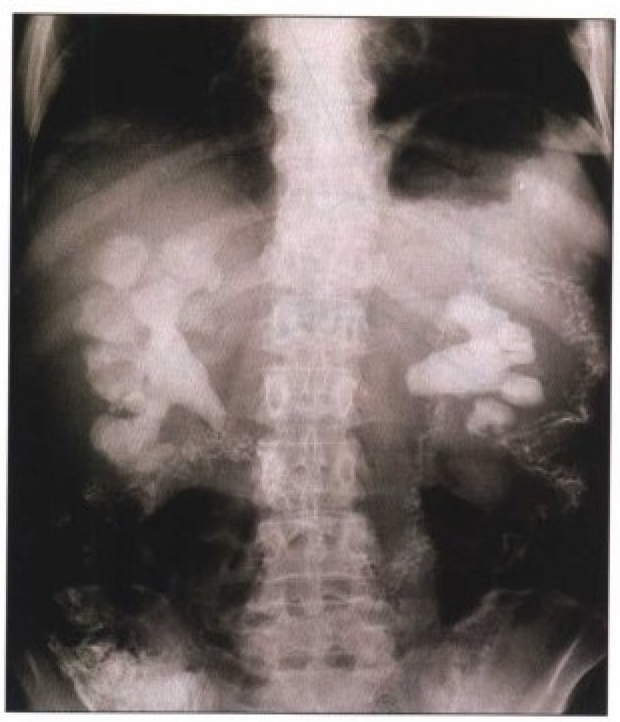
目前治疗药物很不理想，包括减轻膀胱收缩的药，如胆碱能阻断剂(奥昔布宁、普鲁苯辛、托特罗定)；增加膀胱出口功能的药，如α-肾上腺能受体激动剂(如苯丙醇胺、伪麻黄碱)；一些机制不清的药，如三环类抗抑郁药(可能与抗胆碱作用有关)和雌激素(停经后妇女)。



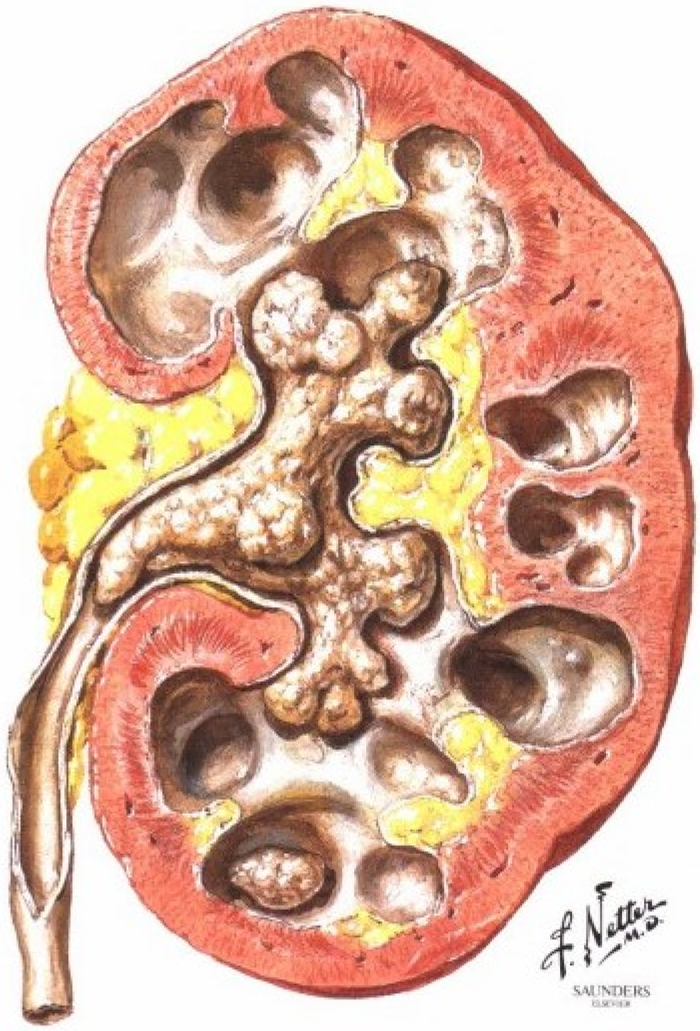
多发小结石



腹部平片：多肾结石



双侧鹿角形结石



鹿角形结石加小结石

图9-21　尿道结石(肾结石)

尿结石为坚硬的晶体，由核（通常尿酸形成）和沉积于周围的矿物质（如钙和镁盐）及尿液中其它成分（包括从尿中排泄的药物代谢产物）组成。这些结石常发生于肾脏，输尿管和膀胱（膀胱结石通常来自于肾脏）也有发生。尿道结石可发生于所有年龄段，但主要多见于20至50岁人。对结石进行手术治疗还是药物治疗，取决于结石形成的原因、大小及结石所处的位置。高钙血症和高尿酸血症形成的结石适合于药物治疗。治疗高钙血症结石的药物包括磷酸纤维素钠（抑制钙重吸收）和噻嗪类利尿药（轻度利尿刺激远曲小管钙的重吸收）。治疗高尿酸血症结石的药物包括别嘌呤醇（减少尿酸形成）和碱（增加尿柠檬酸盐浓度，抑制结石形成）。

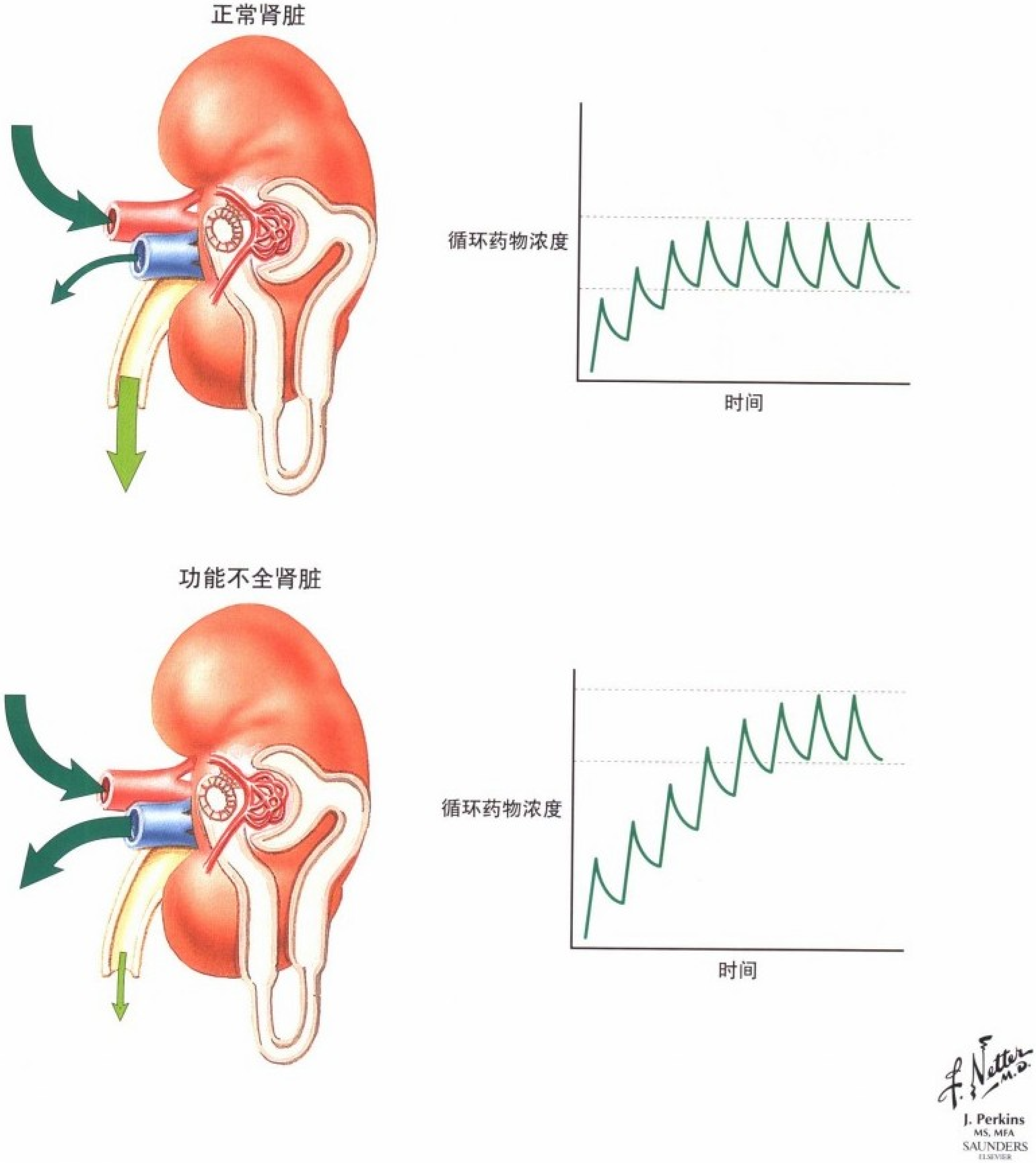
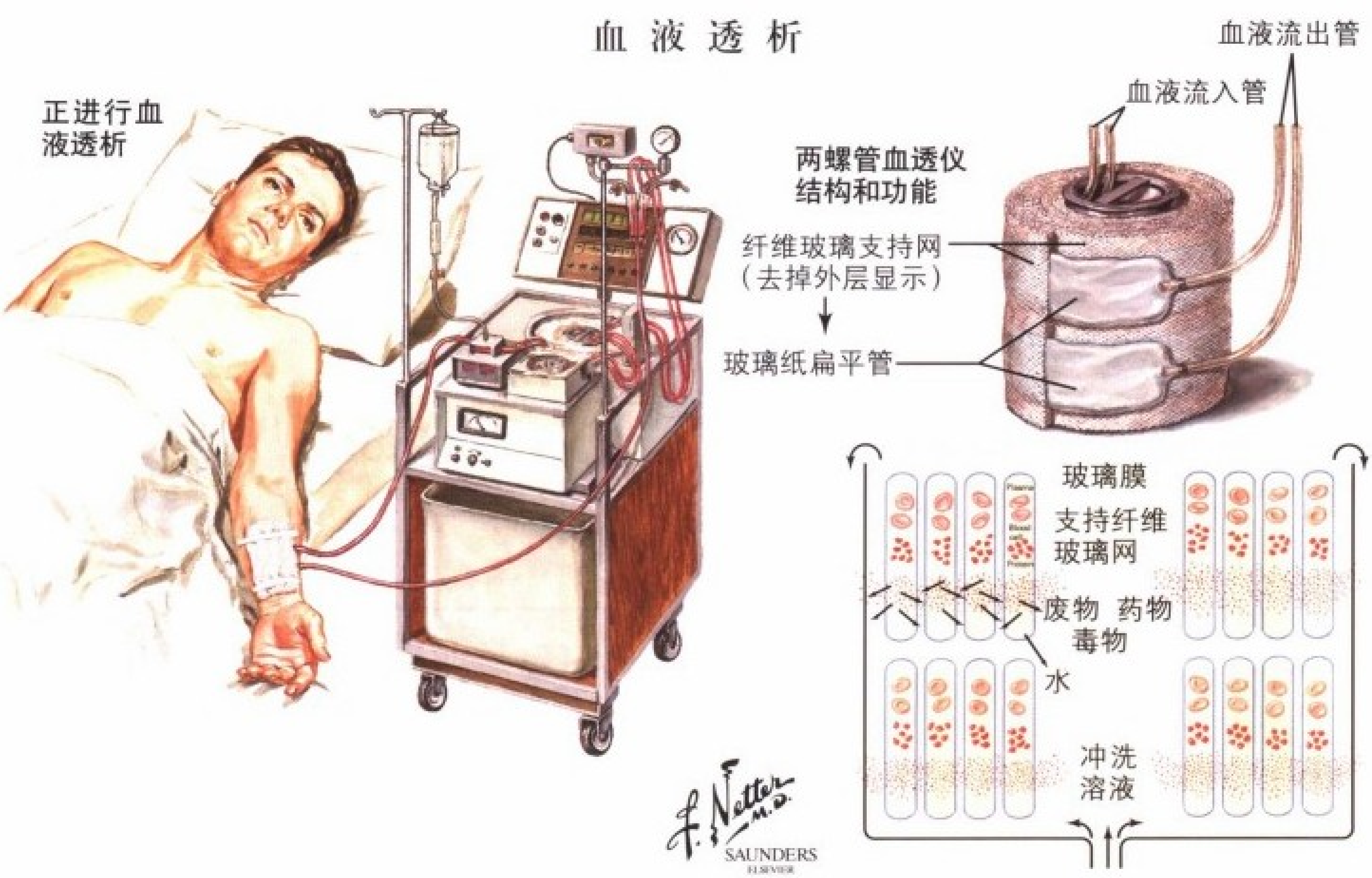


图9-22　肾功能不全对药物作用影响

许多药物及其代谢物经过肾脏排泄，因此，改变肾功能的因素（如衰老，疾病）影响许多药物的消除（半衰期）。肾清除率降低时，血液中药物及其代谢物的水平比正常情况下高。对那些主要通过肾脏消除的药物，这种变化对临床用药具有意义，尤其对治疗指数较小的药物，这种变化变得更重要。有时，肾功能不全对药物代谢物（如去甲哌替啶）的影响比原药（派替啶）更重要。肾功能通常随年龄增大而减退，因此对主要由肾脏消除的药物、老年病人用药应减小剂量。肾功能不全时，药物作用常发生改变。如保钾利尿药（NSAID）易使肾功能不全病人出现血高钾血症和利尿效能降低，而非甾体抗炎药易使肾功能不全病人产生NSAID诱导的胃肠道出血。



现已知可被透析的物质

镇痛药
- 乙酰氧乙苯胺
- 乙酰水杨酸
- 右丙氧芬
- 水杨酸甲酯
- 扑热息痛

抗抑郁药
- 苯丙胺
- 异卡波肼
- 甲基苯丙胺
- 单胺氧化酶抑制剂
- 甲丙苄胺
- 苯乙肼
- 反苯环丙胺
- 三环仲胺
- 三环叔胺

抗微生物药
- 氨卡青霉素
- 杆菌肽
- 羧苄青霉素
- 头孢菌素类
- 氯霉素
- 环丝氨酸
- 异烟肼
- 卡那霉素
- 新霉素
- 呋喃妥因
- 青霉素
- 多粘菌素
- 奎宁
- 链霉素
- 磺胺类
- 四环素
- 万古霉素

巴比妥类*
- 异戊巴比妥
- 巴比妥
- 仲丁巴比妥
- 异丁巴比妥
- 环己巴比妥
- 戊巴比妥
- 苯巴比妥
- 司可巴比妥

镇静催眠药
- 水合氯醛
- 苯海拉明
- 苯妥英
- 乙氯维诺*
- 炔己蚁胺
- 三碘季铵酚
- 格鲁米特*
- 海洛因
- 甲丙氨酯
- 安眠酮
- 甲乙哌酮
- 醛
- 扑痫酮

*透析动力学已进行深入研究，积累了广泛的临床经验

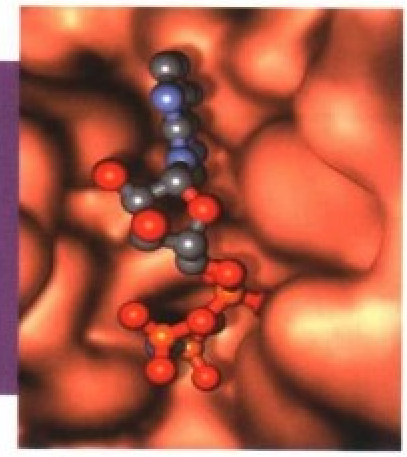
图9-23　血液透析对药物作用影响

血液透析被用作肾衰病人的维持治疗和清除病人血液中摄入的毒素或过量药物。透析的基本原理为：溶质单向通过半透膜，通过速率恒定于被透析物质的浓度和渗透梯度。原理基于人造肾（机械肾）的作用。假如一个病人接受能被透析的药物治疗（如能通过膜），透析中被损失的药物量应被考虑，这时需要增加一定量的药物来补偿透析中丢失的药物。

（朱深银 译　杜冠华 校）

第 十 章

感染疾病用药



概述

本章所述均为杀灭病原微生物(细菌、真菌或病毒)药物，这类药物通过针对性的细胞毒作用发挥疗效，所以它们对特定病原体都有一定的选择性，对人体比较安全。药物对病原体选择性越强则副作用越小。目前，这类药物面临的最棘手的问题是细菌出现越来越严重的耐药性。

抗菌药通过干扰某些关键性的细胞生理周期杀灭或抑制病原体的繁殖，根据活性、化学结构以及抗菌谱分为大类或亚类。窄谱抗菌药 (Narrow-spectrum antibiotics) 对一类或有限几类病原体发挥作用，而广谱抗菌药对很多种微生物有效。其中，四环素类 (tetracyclines) 的抗菌谱最广，可以直接或间接与细菌核糖体 30S 或 50S 亚基结合，抑制微生物蛋白合成。氨基糖苷类 (Aminoglycosides) 和大环内酯类 (macrolides) 直接与核糖体 30S 和 50S 不可逆性结合，抑制蛋白质合成。β - 内酰胺类(β -Lactam)抗菌药(包括青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、单环 β - 内酰胺类、万古霉素类)通过干扰细菌细胞壁合成发挥作用，使细菌死亡并自溶。然而，那些能产生 β - 内酰胺酶的细菌可以使这类抗菌药失效，需要和 β - 内酰胺酶抑制剂联合用药。其中，碳青霉烯类 (carbapenems) 是抗菌谱最广的 β - 内酰胺类抗生素。喹诺酮类通过抑制细菌体内 DNA 复制、转录和修复的关键酶：DNA 回旋酶或拓扑异构酶Ⅳ，杀灭细菌，是广谱杀菌抗生素。

真菌细胞壁比细菌牢固，更能耐受抗生素的作用。用于真菌导致的全身感染的药物不多，包括两性霉素 B(amphotericin B)、唑类抗真菌药 (azole antifungals)、卡泊芬净 (caspofungin)、伏立康唑 (voriconaxole) 等。这些药物都是通过特异性干扰真菌正常生理过程的关键环节发挥作用。

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染难以治疗，因为这种病毒可以迅速突变为耐药性病毒。HIV 攻击并黏附在免疫细胞的某些细胞的 CD4 受体。使宿主细胞坏死溶解，并阻止人体产生新的 $CD4^+$ 的免疫细胞。核苷反转录酶抑制剂 (NRTIs) 通过抑制 RNA 到 DNA 的逆转录酶活性而抑制了病毒的复制。蛋白酶抑制剂 (PIs) 抑制前体蛋白向功能蛋白的转变，这种转变对病毒的侵袭性至关重要。非核苷反转录酶抑制剂 (NNRTIs) 通过非竞争性抑制逆转录酶，阻止了病毒的复制。为提高对 HIV 的疗效并防止耐药现象，这些药物常和其他药物联合使用，这就是所谓的“鸡尾酒疗法”。

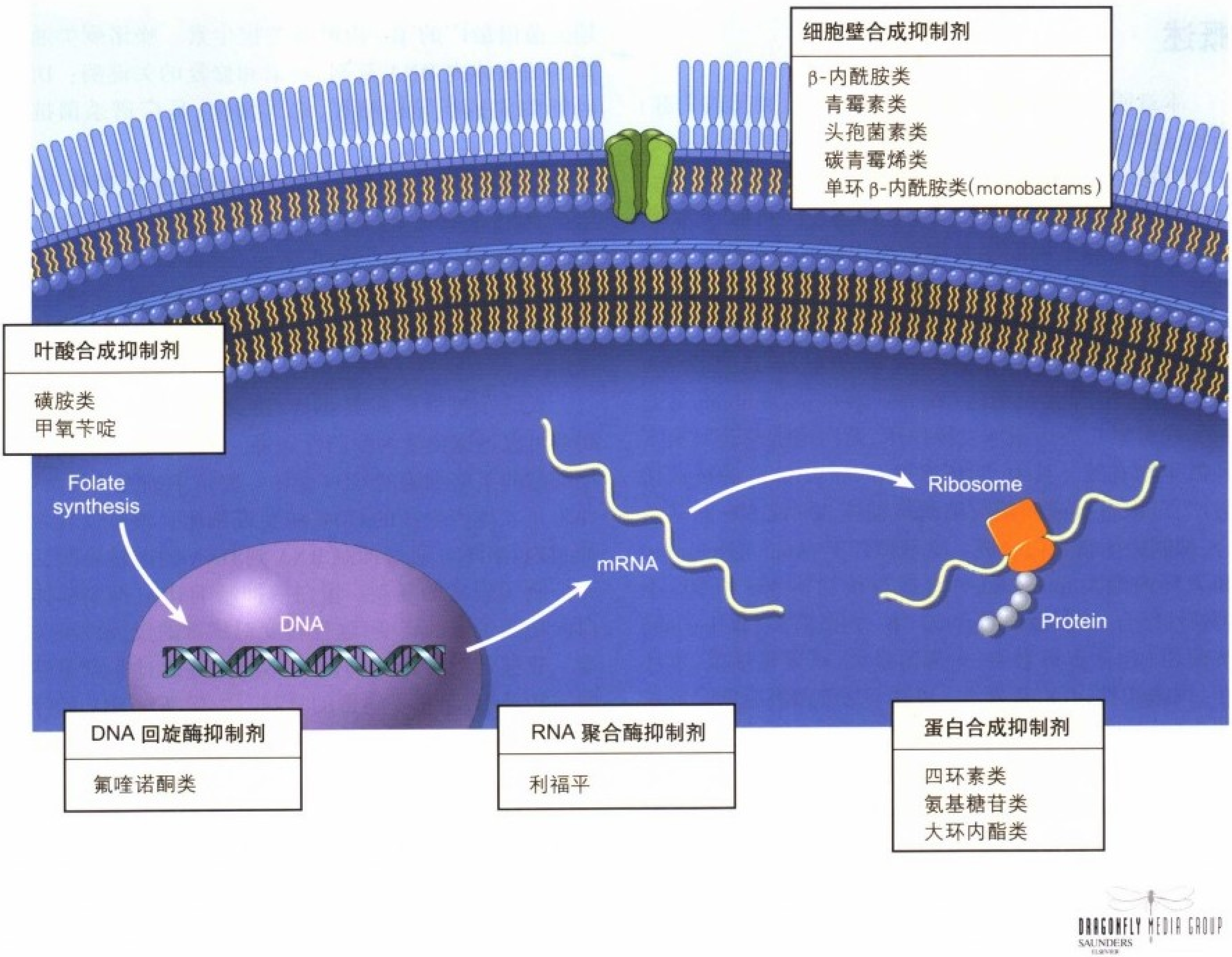


图 10-1 抗菌药的分类

临床使用抗菌药的原则是：选择性杀灭或抑制侵入的微生物而对人体没有明显的毒性。为了能干扰病原体特异性的生理过程，抗菌药的靶点主要是那些与人类以及其他细菌、真菌、病毒不同的内在特异性结构。抗微生物药可以根据作用机制、化学结构、抗菌谱进行分类。药物分类如下：细胞壁合成抑制剂(β-内酰胺类：如青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、单环 β-内酰胺类)；蛋白合成抑制剂(例如：四环素类、氨基糖苷类、大环内酯类)；DNA 回旋酶抑制剂(氟喹诺酮类)；RNA 聚合酶抑制剂(利福平)；叶酸合成抑制剂(例如：磺胺类)。

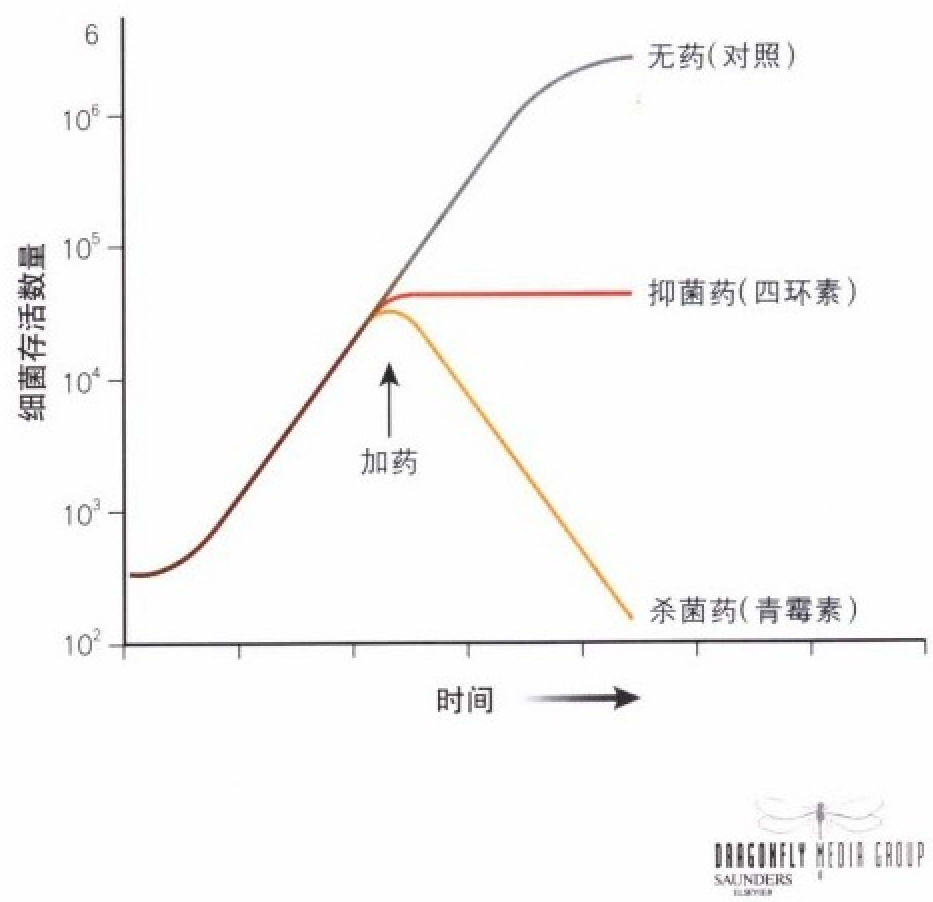


图 10-2　抑菌药和杀菌药的定义

在确定抗菌药的作用机制前，首先要确定其是抑菌药还是杀菌药。在宿主免疫系统本身清除病原体的基础上，抑菌药可以抑制病原体生长或复制。如果机体免疫系统还没有完全清除病原体就停用抑菌药，可能引起感染复发。杀菌药直接杀灭细菌，导致体内活的病原体总数下降。中性粒细胞减少症患者免疫力低下，自身不能清除残余病原体，这类患者首选杀菌药。细菌导致的心内膜炎、脑膜炎，患者有生命危险，必须选择杀菌药。

抗生素的抗菌谱

微生物名称	青霉素类、碳青霉烯类、氨曲南、氟喹诺酮类																							
			抗葡萄球菌青霉素			氨基青霉素			抗假单胞菌青霉素								氟喹诺酮类							
	青霉素G	青霉素V	甲氧青霉素	奈夫西林/苯唑西林	氯唑西林/双氯西林	氨苄青霉素/阿莫西林	阿莫西林/棒酸	氨苄青霉素/舒巴坦	替卡西林	替卡西林/棒酸	哌拉西林/他唑巴坦	派拉西林（氧哌嗪青霉素）	厄他培南	亚胺培南	美洛培南	氨曲南	环丙沙星	氧氟沙星	洛美沙星	培氟沙星	左氧氟沙星	莫西沙星	吉密沙星	加替沙星
革兰阳性类																								
链球菌 *ABCG* 组	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	±	±	0	0	+	+	+	+
肺炎球菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	±	±	0	0	+	+	+	+
草绿色链球菌	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	+	+	0	0	0			+	+	+	+
米勒链球菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0			+	+	+	+
粪肠球菌	+	+	0	0	0	+	+	+	±	±	+	+	±	+	±	0	*	*		0	+	+		+
屎肠球菌	±	±	0	0	0	+	+	+	±	±	±	±	0	±	0	0	0	0		0	0	±	+	±
金黄色葡萄球菌 A	0	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+
金黄色葡萄球菌 B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±		±
金黄色表皮葡萄球菌	0	0	±	±	±	±	+	+	±	±	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+		+
杰氏棒状杆菌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0		0	0	0						
***L*-单核细胞增多性菌**	+	0	0	0	0	+		+	+			+	±	+	+	0	+							
革兰阴性菌类																								
奈氏淋球菌	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
***N* 脑膜炎球菌**	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		+
卡他莫拉菌	0	0	0	0	0	0	+	+	0	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
流行性嗜血杆菌	0	0	0	0	0	±	+	+	±	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
大肠埃希氏杆菌	0	0	0	0	0	±	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
克雷白（氏）杆菌属	0	0	0	0	0	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
肠道杆菌属	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
粘质沙雷菌属	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
沙门氏菌属	0	0	0	0	0	±	+	+	+	+	+		+	+	+		+	+		+	+	+		+
志贺杆菌属	0	0	0	0	0	±	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		+
奇异变形杆菌	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
普通变形杆菌	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
普罗威登斯菌属	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
摩根菌属	0	0	0	0	0	0	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
柠檬酸菌	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
产气单胞菌属	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+		+
不动杆菌属	0	0	0	0	0	0	0	+	0	+	+	0	±	+	+	0	±	±			±	±		±
铜绿色假单孢菌	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	±	+	+	+	+	±	±		±	±		±
洋葱假单孢菌 *B(ps)cepacia*	0	0	0	0	0	0	0	0	0				0	0	+	0	0	0	0			0		0
嗜麦芽黄单孢菌	0	0	0	0	0	0	0	0		±	±	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	+	
小肠结肠炎耶尔森菌	0	0	0	0	0	0	±	±	±	+		+		+		+	+	+	+	+	+	+		+
军团杆菌属	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+		+	+	+		+
多杀性巴氏杆菌	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+		+	+	+		+	+	+		+	+	+		+
杜克雷嗜血杆菌	+					0	+	+																

* 大部分显示为 ± 的菌株引起局部感染（UTI），可以用该药治疗；如果该菌株引起的全身感染，该药不能用于治疗。

图 10-3　抗生素的抗菌谱

抗生素的抗菌谱是指能够影响哪些细菌。窄谱抗生素只对一种或很少几种细菌有效；广谱抗生素如氟喹诺酮对较宽范围的细菌有效。超谱抗生素如氨苄青霉素-舒巴坦对多种类的病原体都有效，可以治疗革兰阳性和部分革兰阴性细菌的感染。但是广谱和超谱抗生素也有问题，用药不当会引起人体非致病菌群的紊乱，导致受非致病菌抑制的条件致病菌（如：念珠菌属，艰难梭状芽胞杆菌）大量繁殖，导致二重感染（superinfection）。

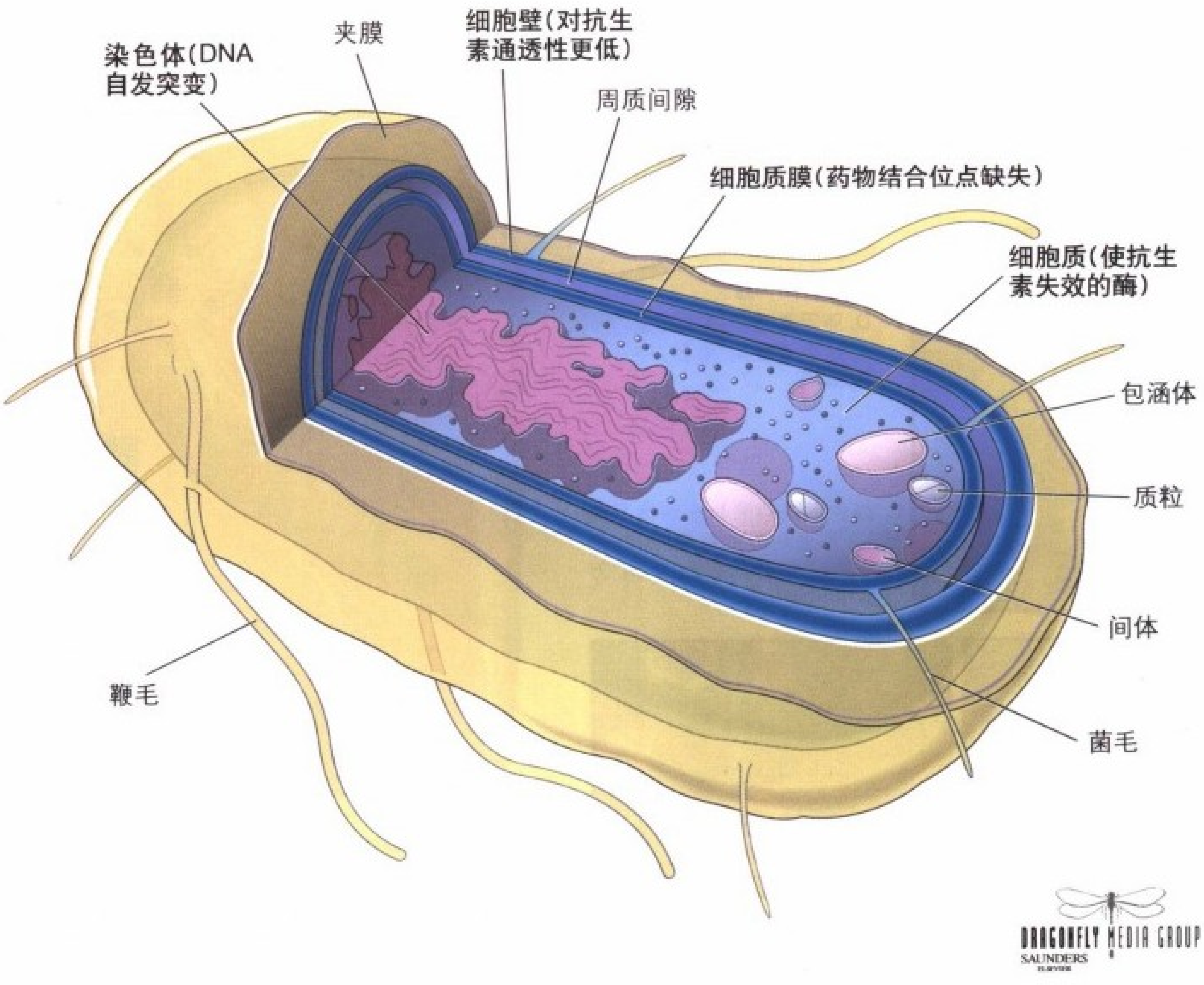


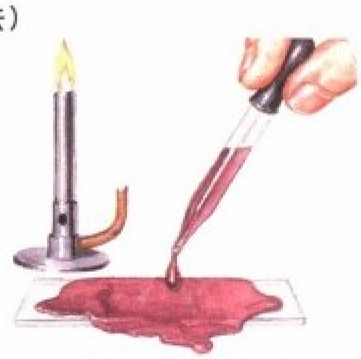
图 10-4 耐药性的机制

有些细菌，如葡萄球菌，如果不能被机体允许的最高浓度的抗生素阻止生长就说明已经产生耐药性(resistant)。细菌通过自发 DNA 突变等机制可以产生更危险的新菌株。抗药性的主要机制包括：某些抗生素很难透过细胞壁(如：氨苄青霉素)、细菌出现使抗生素失效的酶(如：β-内酰胺酶)，某些药物结合的靶点消失(如：青霉素)。很多因素导致抗药性菌株出现，如社区诊所过分依赖抗生素。诊断不明也是原因之一，在社区诊所只有很少感染病例进行药敏试验，于是社区医生根据症状常常不能判断是病毒感染还是细菌感染，对于诊断不明病例，医生常常选择抗生素。另外，不当处方或不认真选择抗生素，以及病人提前停药都会导致耐药菌株出现。

结核杆菌：痰液检查
（痰涂片染色法）



A. 取痰滴于载玻片上，上盖另一张载玻片，滑动分开，制成痰涂片



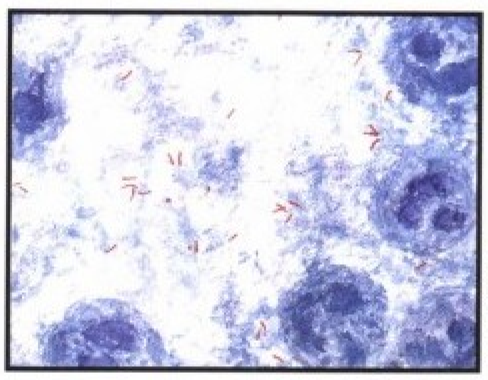
B. 痰涂片上加足量石炭酸品红染液，烘烤



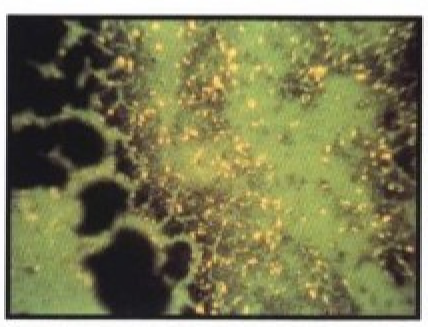
C. 以水冲洗干净，酸性酒精（acid alcohol）脱色，再次以水冲洗



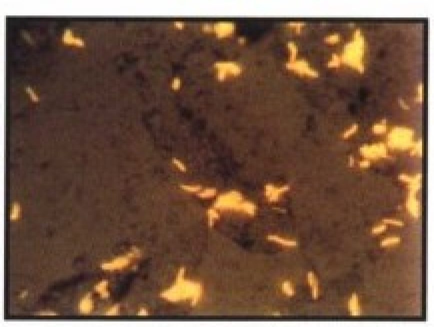
D. 亚甲基蓝染液或孔雀石绿染液复染30秒，冲洗，晾干



E. 染色后的痰涂片在油镜下的照片，可见耐酸的杆菌（结核分枝杆菌）呈鲜艳的红色，可谓“万蓝丛中一点红”



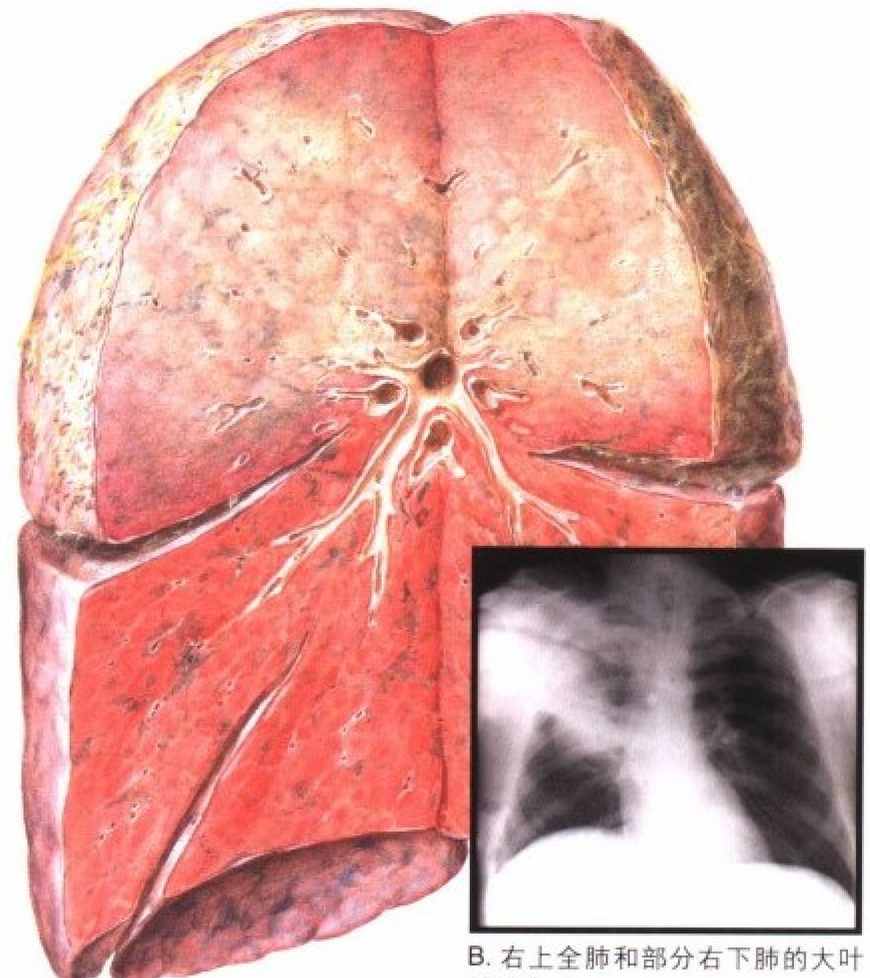
F. 金胺O法染色的结核分枝杆菌照片，耐酸的结核杆菌发出黄色荧光（200倍），可谓“万绿丛中点点金”



G. 金胺O法染色的堪萨斯分枝杆菌（耐酸的非典型分枝杆菌）照片，明显比分枝杆菌大（200倍）

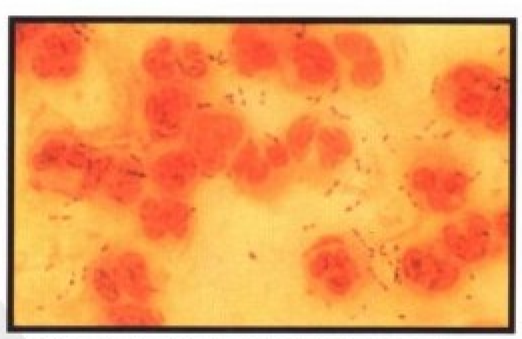
F. Netter M.D.
SAUNDERS
ELSEVIER

肺炎球菌肺炎

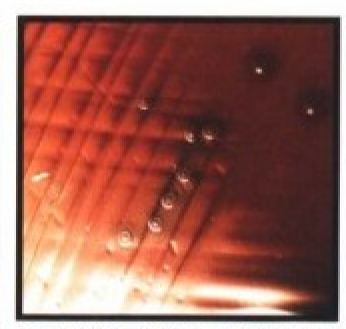


A. **大叶性肺炎；右侧肺；肺上部。**
红色和灰色相间的肝样变（消散期）；有纤维素样渗出物

B. 右上全肺和部分右下肺的大叶性肺炎



C. 带有肺炎球菌的脓性痰（革兰染色）



D. 琼脂培养基上生长的肺炎球菌克隆

图 10-5　耐药性实例

越来越多的门诊病人感染耐药菌会影响医院用药。对于多药耐药性的肺炎球菌（pneumococcal）感染的住院病人，经常要使用二代或三代头孢菌素，或者联用大环内酯类药物。然而由于社区诊所过多使用这些头孢类药物，导致有关耐药菌感染，使医院面临无药可用的局面。耐青霉素的肺炎链球菌（streptococcus）感染率上升（占所有肺炎链球菌感染患者的20%），而且多药耐药性菌株增加，甚至耐大环内酯类和β-内酰胺类抗生素。万古霉素是治疗这类感染的最后一张牌，但是因为其他细菌如肠球菌和金黄色葡萄球菌也有耐药性菌株，万古霉素的应用受到限制。结核分枝杆菌（mycobacterium tuberculosis）属的菌株已经对许多药物耐药，所有其引起的感染已经难以治愈。

梅毒导致的皮肤损害

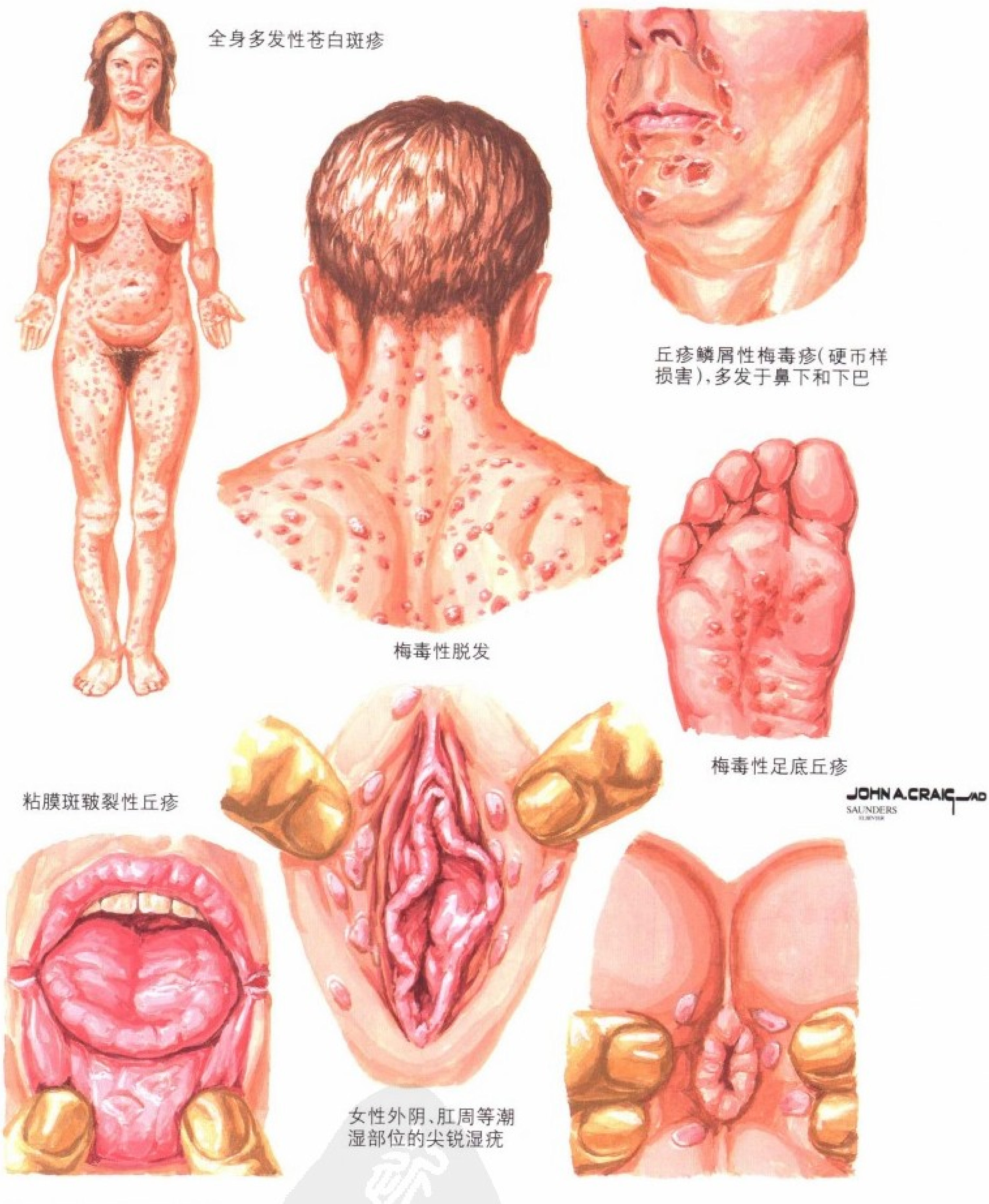


图 10-6　天然青霉素:青霉素 G 和青霉素 V

青霉素最初是从黄青霉菌(penicillium chrysogenum)发酵产物中提取得到的,是发现最早和至今应用最广的抗生素。青霉素可干扰细菌细胞壁合成的最后一步,杀死细菌并使细菌自溶。所以青霉素对没有细胞壁的微生物无效,如分枝杆菌、原虫、真菌和病毒。天然青霉素主要用于革兰阳性和革兰阴性的球菌、革兰阳性的杆菌、口腔厌氧菌(oral anaerobes)和螺旋菌(spirochetes)的感染。这类药物已经是肺炎球菌肺炎、梅毒(syphilis)、脑膜炎、破伤风、淋病(gonorrhea)的首选用药。青霉素 G 和青霉素 V 抗菌谱相似,但青霉素 V 更耐酸,所以口服易吸收,而青霉素 G 只能注射给药。

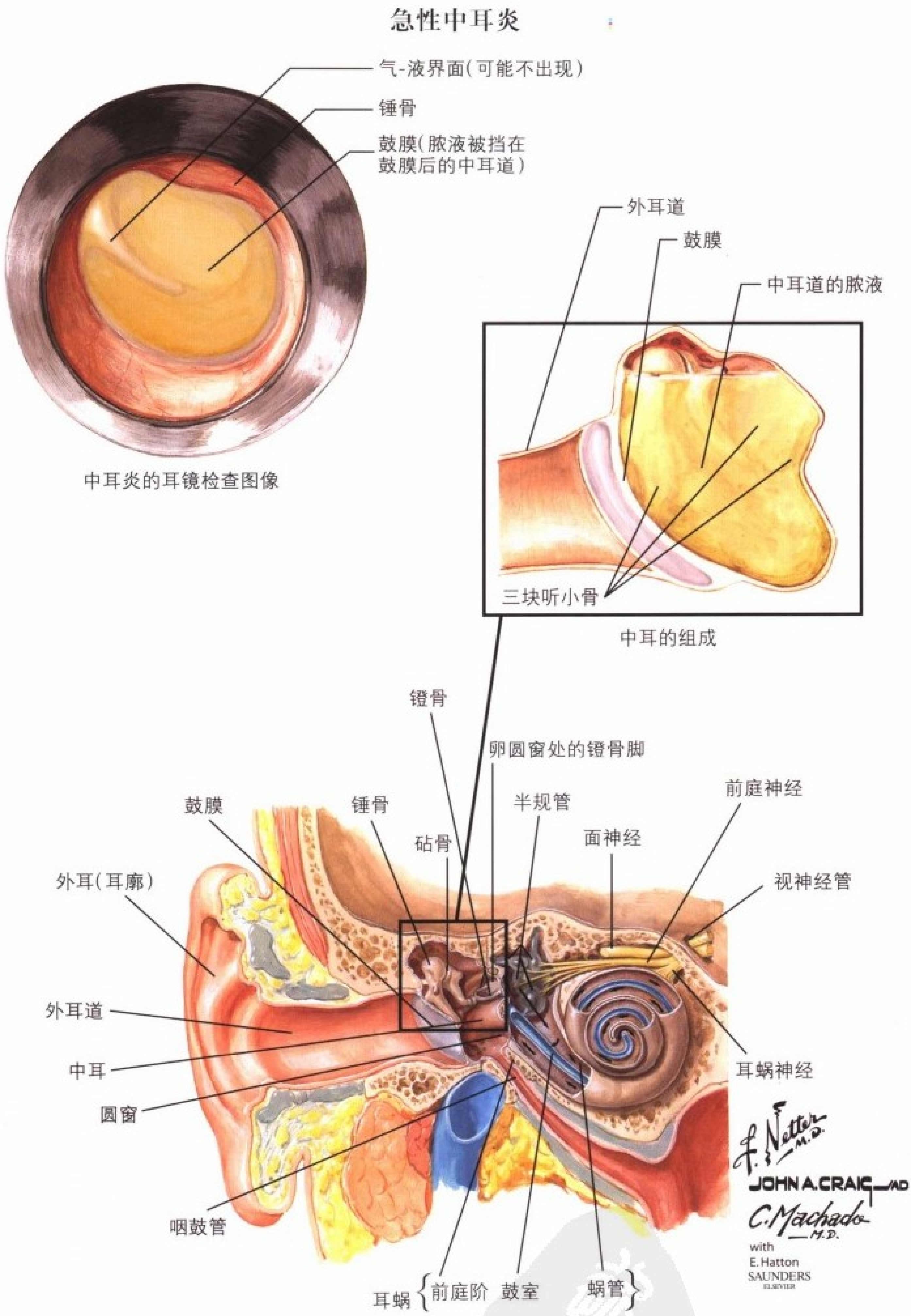
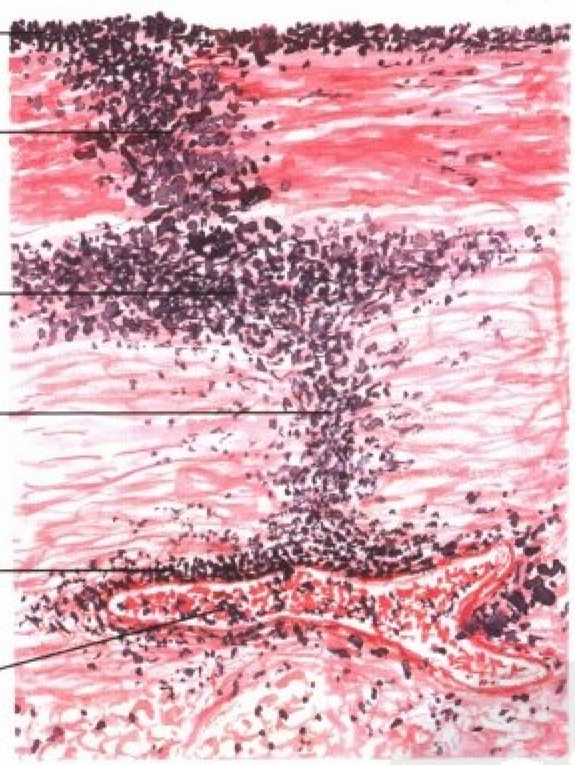


图 10-7　氨基青霉素类：阿莫西林和氨苄西林

氨苄西林和天然青霉素抗菌谱相似，并对大多革兰阴性菌（如幽门螺旋杆菌 helicobacter pylori）和李斯特菌有效。这类药物多用于败血症、妇科、皮肤、软组织感染和尿道、呼吸道、胃肠道感染。由于这类药物会被产生酶的细菌（如大肠埃稀杆菌、流感嗜血杆菌）破坏，使它们的应用受到限制。尽管出现肺炎球菌（DRSP）和流行性嗜血杆菌出现对其耐药性，疾病预防控制中心仍然推荐阿莫西林用于单纯性中耳炎。疾病预防控制中心推荐使用大剂量的阿莫西林治疗婴幼儿肺炎球菌感染。如果阿莫西林无效，就选择肺炎球菌的有效药物（如头孢呋辛 cefuroxime）或联用 β-内酰胺酶抑制剂类（如阿莫西林-棒酸）。

烧伤治疗的预防，烧伤后易感染铜绿假单胞菌





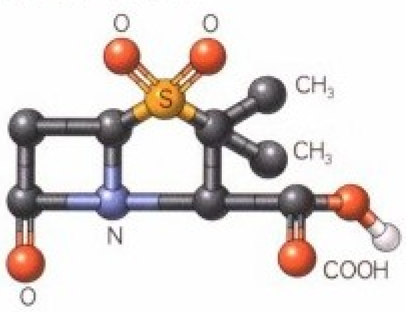
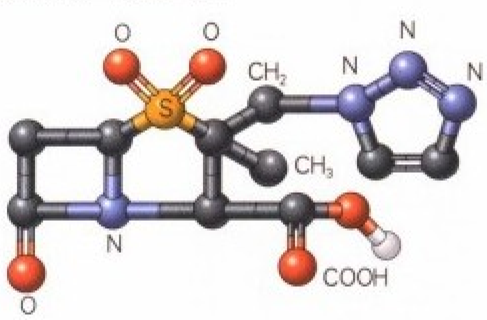
烧伤后细菌侵入人体略图



对烧伤处组织取材活检，所取组织必须包括烧伤和未烧伤的

图 10-8　抗铜绿假单胞菌青霉素：羧苄西林、哌拉西林、替卡西林

抗铜绿假单胞菌青霉素类（羧苄西林、哌拉西林、替卡西林）具有抗革兰阴性杆菌的特点，常和氨基糖苷类联合用于中性粒细胞减少性感染（febrile neutropenia）和肠道杆菌、克雷白杆菌、柠檬酸菌、粘质沙雷菌、脆弱类杆菌、铜绿假单胞菌等引起的院内感染。β-内酰胺类抗生素都能促进氨基糖苷类抗生素的作用，因为它们可以破坏细胞壁的合成，促进氨基糖苷类药物进入细菌体内。但是这两类药物不能混合静脉注射（译者更正），因为带正电的氨基糖苷类会和带负电的青霉素类结合，形成沉淀影响疗效。和其他青霉素一样，抗假单胞菌青霉素类可以被β-内酰胺酶破坏，所以常和β-内酰胺酶抑制剂合用（见图 10-9）。

药物	敏感微生物	适应症
阿莫西林-棒酸 	链球菌、大肠埃希杆菌、粪肠球菌、奇异变形杆菌、产生 β-内酰胺酶的流感嗜血杆菌、克雷白菌属、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌(非耐酶金葡菌)	下呼吸道感染 中耳炎 鼻窦炎 表皮或真皮感染
氨苄西林-舒巴坦 	产β-内酰胺酶的微生物如：流行性嗜血杆菌、大肠埃希杆菌、克雷白菌属、不动杆菌属、肠道杆菌、金黄色葡萄球菌、拟杆菌属(厌氧菌)	妇科感染、腹腔感染、表皮或真皮感染
替卡西林-棒酸 	铜绿假单胞菌、大肠埃希杆菌、肠道杆菌、变形菌属、产生 β-内酰胺酶的的金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌、流行嗜血杆菌、克雷白菌属、脆弱杆菌	骨和关节的感染、妇科感染、腹腔感染、下呼吸道感染、败血症、皮肤感染、尿路感染
哌拉西林-他唑巴坦 	能产生 β-内酰胺酶并对哌拉西林耐药的菌株	阑尾炎、盆腔炎、腹膜炎、肺炎(院内感染或院外感染)、产后子宫内膜炎、表皮或真皮感染(包括糖尿病足)

DRAGONFLY MEDIA GROUP
SAUNDERS

图 10-9　β-内酰胺酶抑制剂

青霉素和 β-内酰胺类抗生素都具有 β-内酰胺环结构，该结构对于稳定性和抗菌活性非常重要。由于这些药物已经使用多年，大量细菌对其产生了耐药性。细菌产生 β-内酰胺酶，该酶可以水解 β-内酰胺环结构并使抗生素无效。β-内酰胺酶抑制剂(棒酸、舒巴坦、他唑巴坦)就是针对耐药性而研制的。它们自身无抗菌活性，只能和抗菌药物联合使用，增强抗菌药的效果。

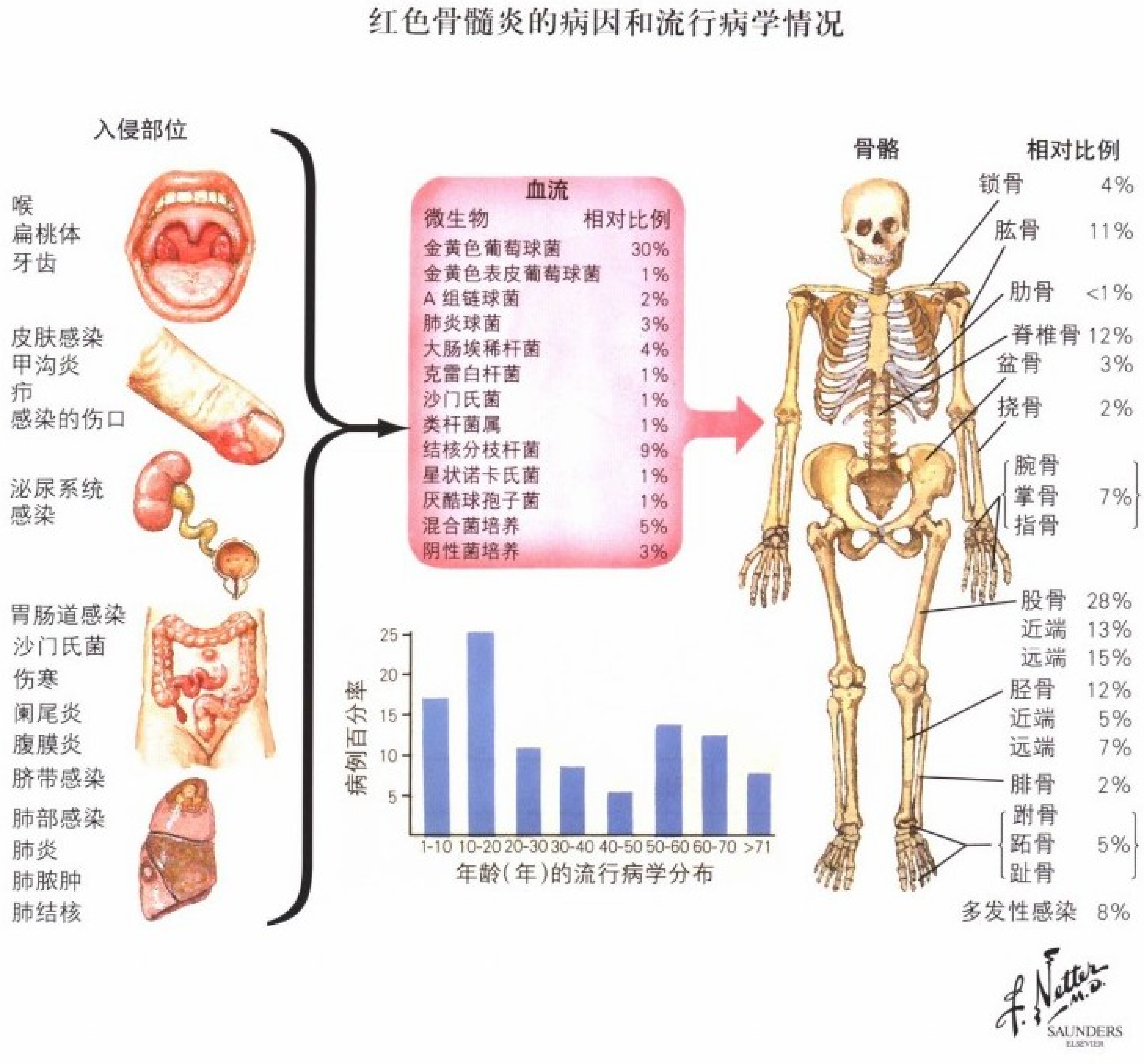
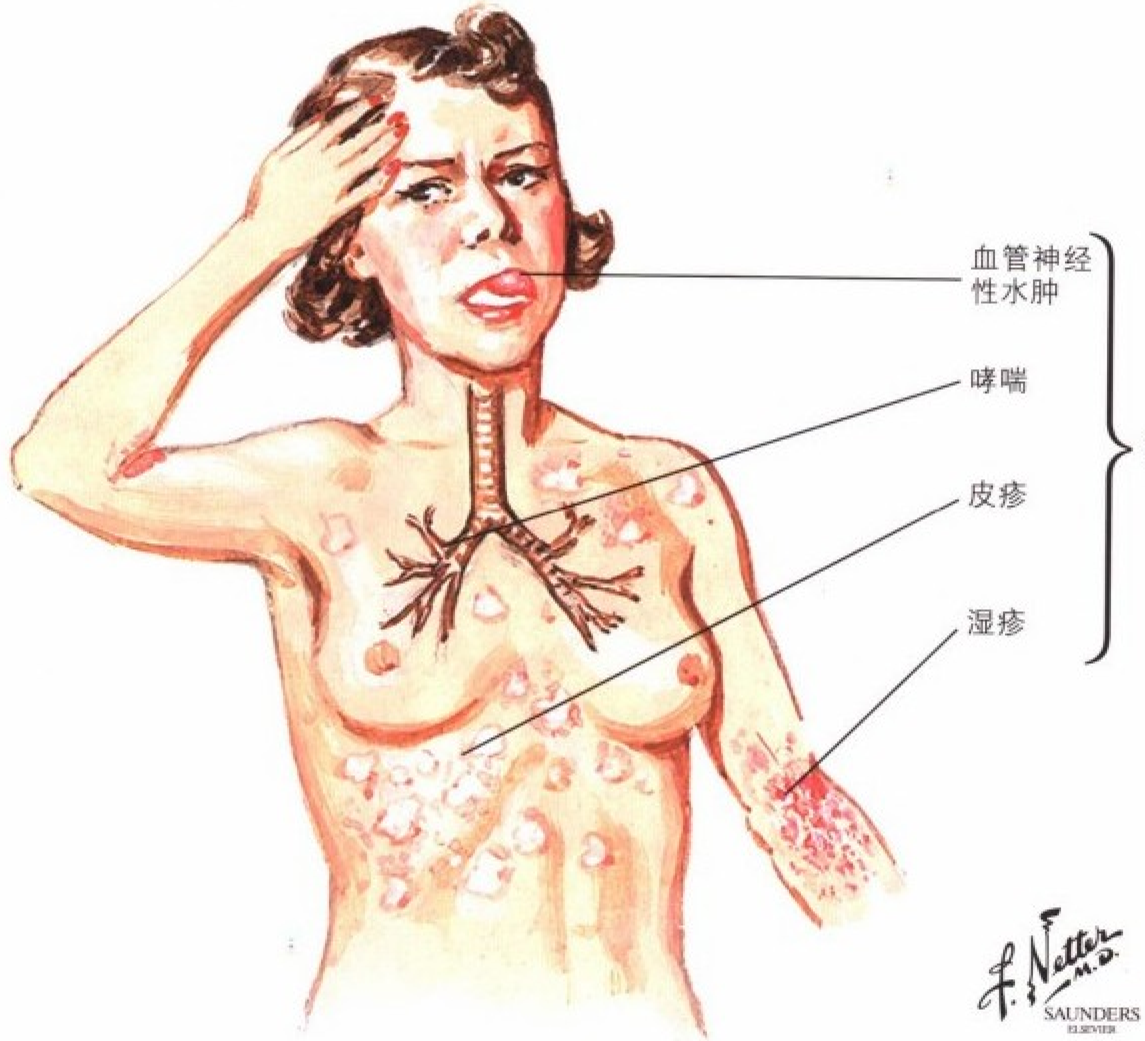


图 10-10　耐 β-内酰胺酶的青霉素：氯唑西林、双氯西林、苯唑西林和奈夫西林

耐 β-内酰胺酶的青霉素属于半合成青霉素，抗菌谱和天然青霉素相同，但不被那些产生 β-内酰胺酶的葡萄球菌破坏。氯唑西林用于治疗化脓性关节炎；双氯西林用于皮肤和软组织感染；苯唑西林用于治疗败血症、脓毒血症、血管炎；奈夫西林用于治疗心内膜炎、骨髓炎、皮肤和软组织感染、脑炎。不幸的是许多变异的金黄色葡萄球菌可以使第一代耐酶青霉素甲氧西林失活，这些变异菌是引起医院感染的主要病原体，只好用万古霉素来对抗。



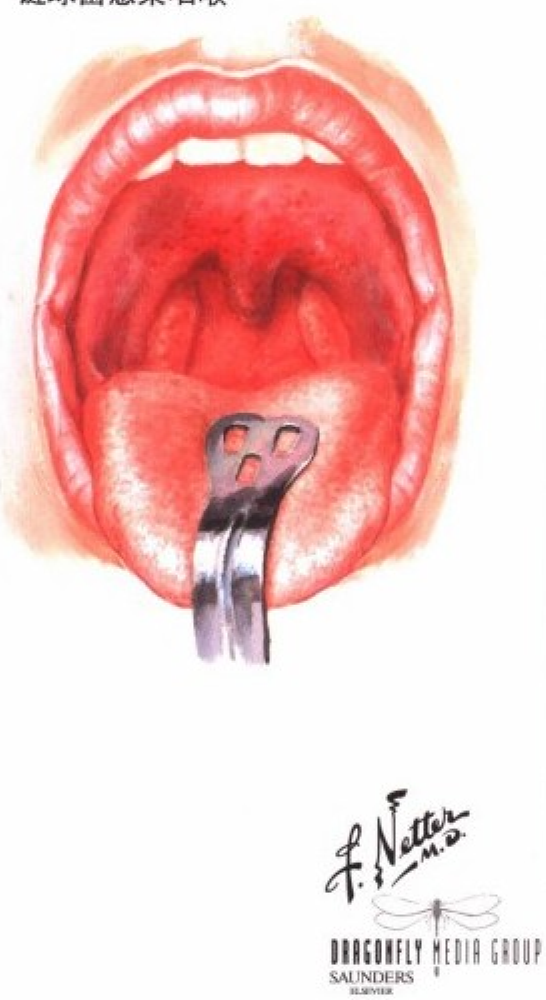
抗生素	不良作用
广谱青霉素类（大剂量）	出血、高钾血症、高钠血症
甲氧西林	急性间质性肾炎
青霉素G（大剂量治疗肾炎时）	中枢症状（意识紊乱、抽搐、嗜睡、吞咽困难、癫痫发作、昏迷）
青霉素G（治疗二期梅毒时）	赫氏反应（发热、寒颤、肌痛、心跳加快、全身不适）
耐酶青霉素类	肝毒性
氨苄西林	皮疹（比其它青霉素更易引起皮疹）

图 10-11 青霉素的副作用

虽然青霉素是抗生素中最安全的，但是青霉素仍然会引起严重的不良反应，如最明显的就是过敏反应。大约5%的患者有反应，实际上是对青霉素烷酸代谢产物的免疫反应，有的出现斑状丘疹，有的产生血管性水肿。实际上，β-内酰胺抗生素都可能产生交叉过敏反应，引起过敏的药物见以上列表。

（刘庆山 译 杜冠华 校）

链球菌感染咽喉

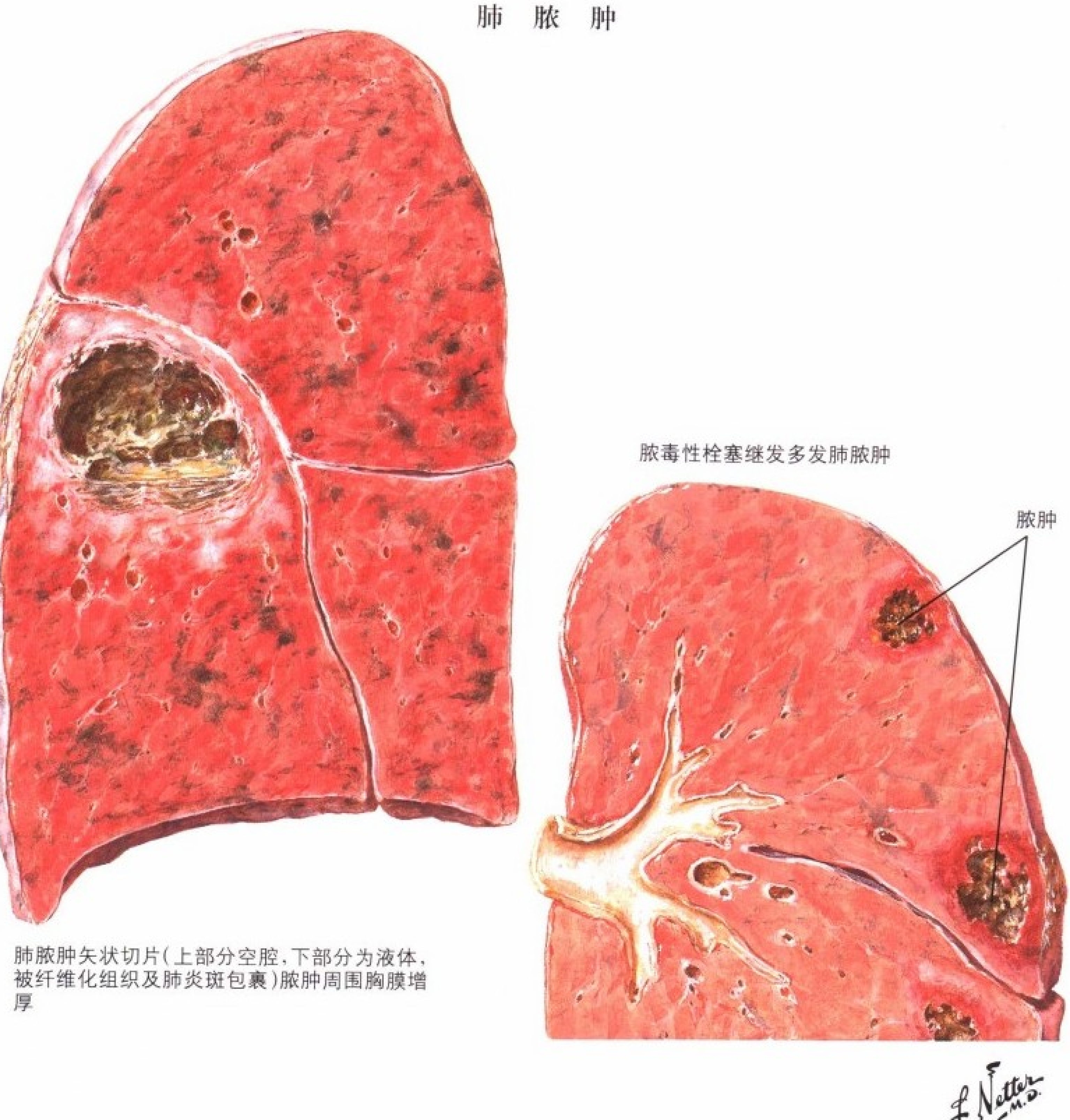


药物类型和可选药	覆盖面	菌株
第一代 • 头孢唑啉 • 头孢氨苄 • 头孢羟氨	+++/− 主要活性抗革兰氏阳性菌 对革兰氏阴性菌作用很弱	革兰氏阳性：产 β-内酰胺酶类 - 金葡菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、无乳链球菌、化脓链球菌；革兰氏阴性：克雷伯士氏杆菌、大肠杆菌、奇异变形菌、志贺菌
第二代 • 头孢替坦 • 头孢西丁 • 头孢罗齐 • 头孢呋辛 • 头孢孟多	+/−− 相比于第一代抗革兰氏阳性菌活性较弱，但对革兰氏阴性菌作用较强	卡他莫拉菌、流行性嗜血杆菌、肠杆菌、柠檬酸杆菌、普罗威登斯菌、不动杆菌、沙雷菌、奈瑟菌
第三代 • 头孢克肟 • 头孢氨噻 • 头孢他啶 • 头孢曲松 • 拉氧头孢 • 头孢哌酮 • 头孢唑肟	−−−/+ 相比于第一、二代抗革兰氏阳性菌活性弱，但对革兰氏阴性菌作用很强，尤其对于产 β-内酰胺酶阴性菌作用更强	肠杆菌、普罗威登斯菌、不动杆菌、沙雷菌、奈瑟菌、变形菌、摩根菌、可能有作用：脆弱类杆菌、假单胞菌
第四代 • 头孢吡肟	+++/−−− 革兰氏阴性阳性菌广谱抗生素	通常严重的感染使用，包括革兰氏阴性菌和假单胞菌

图 10-12　头孢菌素

头孢菌素类药物的化学和药理学性质类似于青霉素，通过抑制细胞壁的合成导致细胞快速裂解。根据抗菌谱和对于 β-内酰胺酶敏感性可将这些抗生素分为四代。第一代主要抗革兰氏阳性菌，对革兰氏阴性菌作用很弱，而以后的几代的抗菌谱逐渐向相反方向过渡。同样类似于青霉素，所有的头孢菌素类能够产生过敏反应，包括轻度的皮疹、发烧以至致命性过敏反应。对青霉素过敏的患者应该避免使用这类药物，因为这两类药物有 5%~15% 的交叉反应。其他的副作用包括胃肠道紊乱和血液反应，包括 Coombs 试验阳性结果，血小板减少，短暂的中性粒细胞减少，可逆转的白细胞减少。

肺 脓 肿



肺脓肿矢状切片（上部分空腔，下部分为液体，被纤维化组织及肺炎斑包裹）脓肿周围胸膜增厚

图 10-13 碳青霉烯类：亚胺培南-西司他丁、厄他培南和美洛培南

碳青霉烯类是广谱 β-内酰胺酶抗生素。他们的活性来自抑制 β-内酰胺酶，与青霉素结合蛋白 2 结合，缺乏屏障渗透。他们能抑制嗜氧菌（革兰氏阳性和阴性），厌氧菌，包括绿脓杆菌，脆弱类杆菌，沙雷菌，肠杆菌，不动杆菌，肠球菌。包括氨基糖链，用于严重混合感染（肺的、腹腔内的、软组织）由多耐药性菌株引起。美洛培南用于发热嗜中性白血球减少症、尿路感染和脑膜炎。所有的注射位点均有反应性，对青霉素过敏的患者避免使用。亚胺培南-西司他丁（和厄他培南）能引起肝功能异常，血栓性静脉炎和癫痫发作。亚胺培南-西司他丁合用以避免中毒性肾损害。美洛培南能引起粒细胞缺乏，中性粒细胞减少，Stevens-Johnson 综合征和血管神经性水肿。

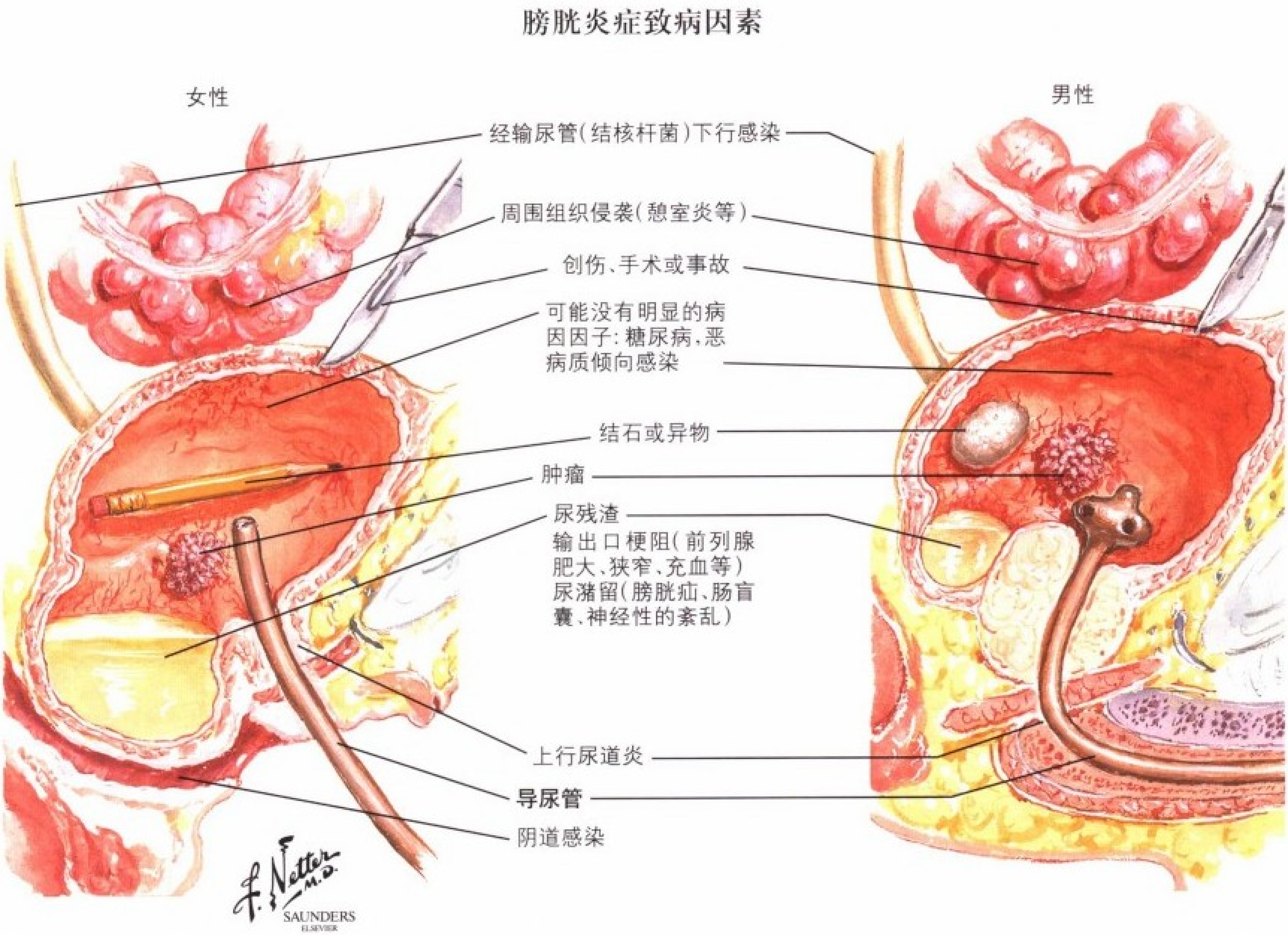
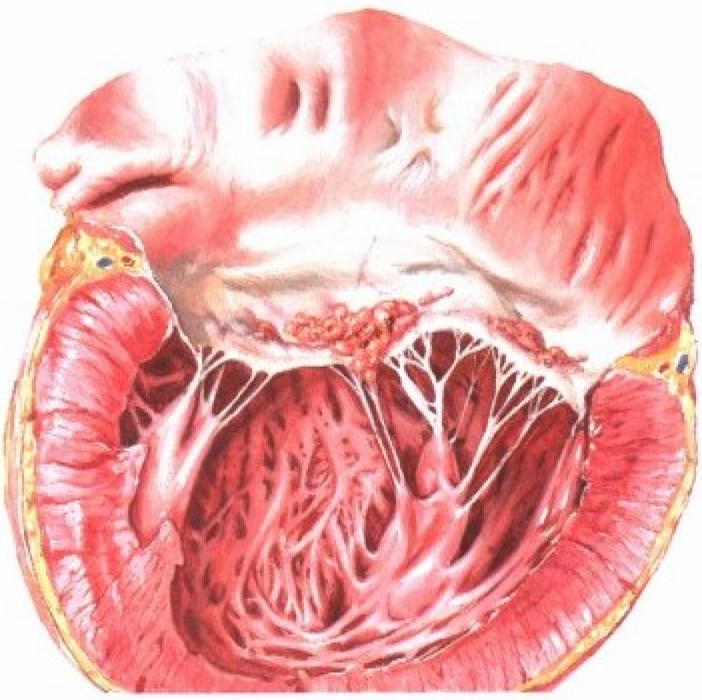


图 10-14 单环菌素：噻肟单酰胺菌素（氨曲南）

氨曲南是单环菌素类抗生素能够抑制细胞壁合成，对大部分 β-内酰胺酶有抵抗作用。仅有革兰氏阴性菌抗菌作用，包括绿脓杆菌、大肠杆菌、粘质沙雷菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形菌、流行性嗜血杆菌、肠杆菌、柠檬酸杆菌。氨曲南能够用于败血症、下呼吸道感染（包括肺炎和支气管炎）、尿路感染、皮肤和皮肤结构，腹腔内的，妇科感染。对于混合感染，氨曲南与其他抗生素联合用药以保证覆盖革兰氏阳性和厌氧菌。副反应包括肝功能检测指标上升、恶心、呕吐、皮疹和静脉炎。本药对于对头孢菌素和青霉素过敏的患者可能安全。



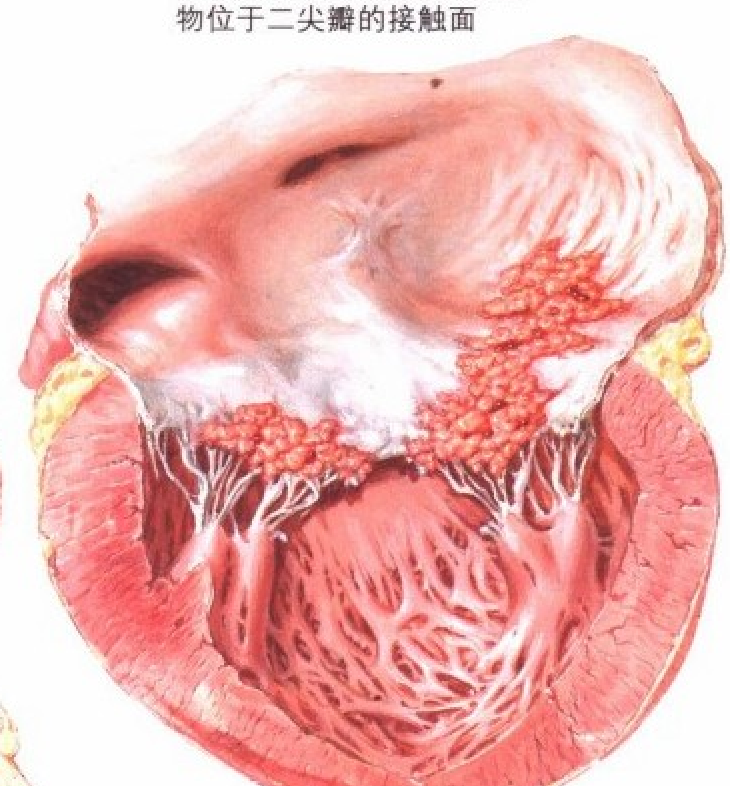
早期细菌性心内膜炎赘生物位于有二尖主动脉瓣



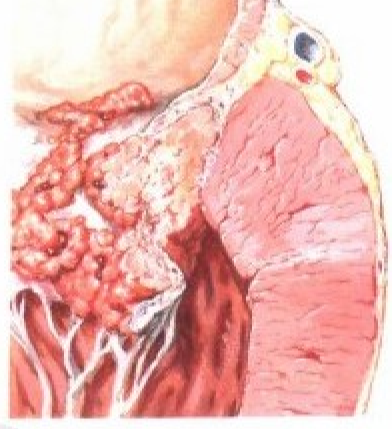
早期细菌性心内膜炎赘生物位于二尖瓣的接触面



后期细菌性心内膜炎赘生物：尖穿孔，二尖瓣前尖和腱索延伸：中隔壁“喷射性损伤”



二尖瓣后期损伤：赘生物延伸到腱索，两索已破裂；延伸到心房壁，破坏对面心尖



细菌性心内膜炎赘生物不但出现在二尖瓣的房侧，也会出现在二尖瓣的室侧面

图 10-15　万古霉素

万古霉素是一种糖缀合多肽。通过结合细胞壁磷酸酯酶和抑制多聚酶和转肽酶来抑制细胞壁合成，导致细胞壁裂解。因为它的作用位点不同于其他 β-内酰胺抗生素，没有交叉反应。作为最后的保留药物，万古霉素作用于甲氧西林耐药的葡萄球菌，表皮葡萄球菌，草绿色链球菌，衣氏葡萄球菌（单独或包括氨基糖链），和粪肠球菌（单独或包括氨基糖链）。本药仅用于严重的感染，包括 β-内酰胺耐受的革兰氏阳性菌，革兰氏阳性菌感染但患者对 β-内酰胺抗生素过敏，对甲硝唑无效抗生素相关的假性膜结肠炎，用于预防心脏异体材料移植或 MRSA 相关感染高发装置后的心内膜炎。

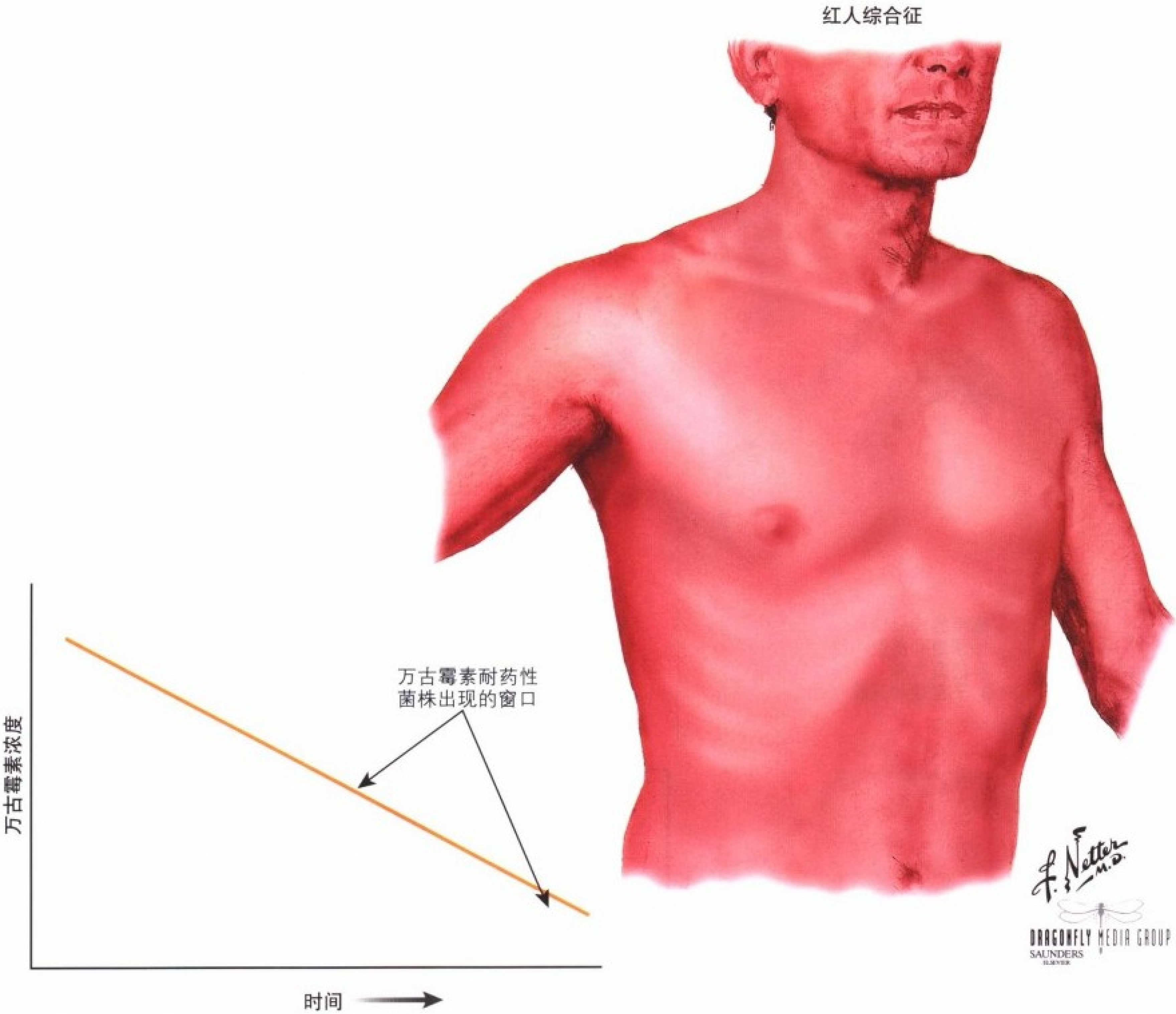


图 10-16　万古霉素治疗的困难：耐药性和副反应

在长时间有效地抗致死性革兰氏阳性病原体以后，肠杆菌和葡萄球菌菌株对万古霉素的耐药便开始了，如从肾病病人分离得到的金黄色葡萄球菌表现出中等水平的耐药。病人长时间的腹膜透析和多途径给予万古霉素可见 MRSA-相关腹膜炎的复发。肾功能缺失病人接受透析治疗有时一周给予一次万古霉素，在每次透析过程会除去一部分。因此，药物浓度降低，患者在一周中剩下的时间维持一种低水平药物作用。在这段时间内，菌株发生变异出现耐药性。Ⅳ万古霉素的副作用包括渗出 相关症状（“红人综合征”：血压下降，哮喘，荨麻疹，瘙痒，上体潮红，疼痛，痉挛），血栓性静脉炎，高血压，发热，中性粒细胞减少症，中毒性肾损害）。

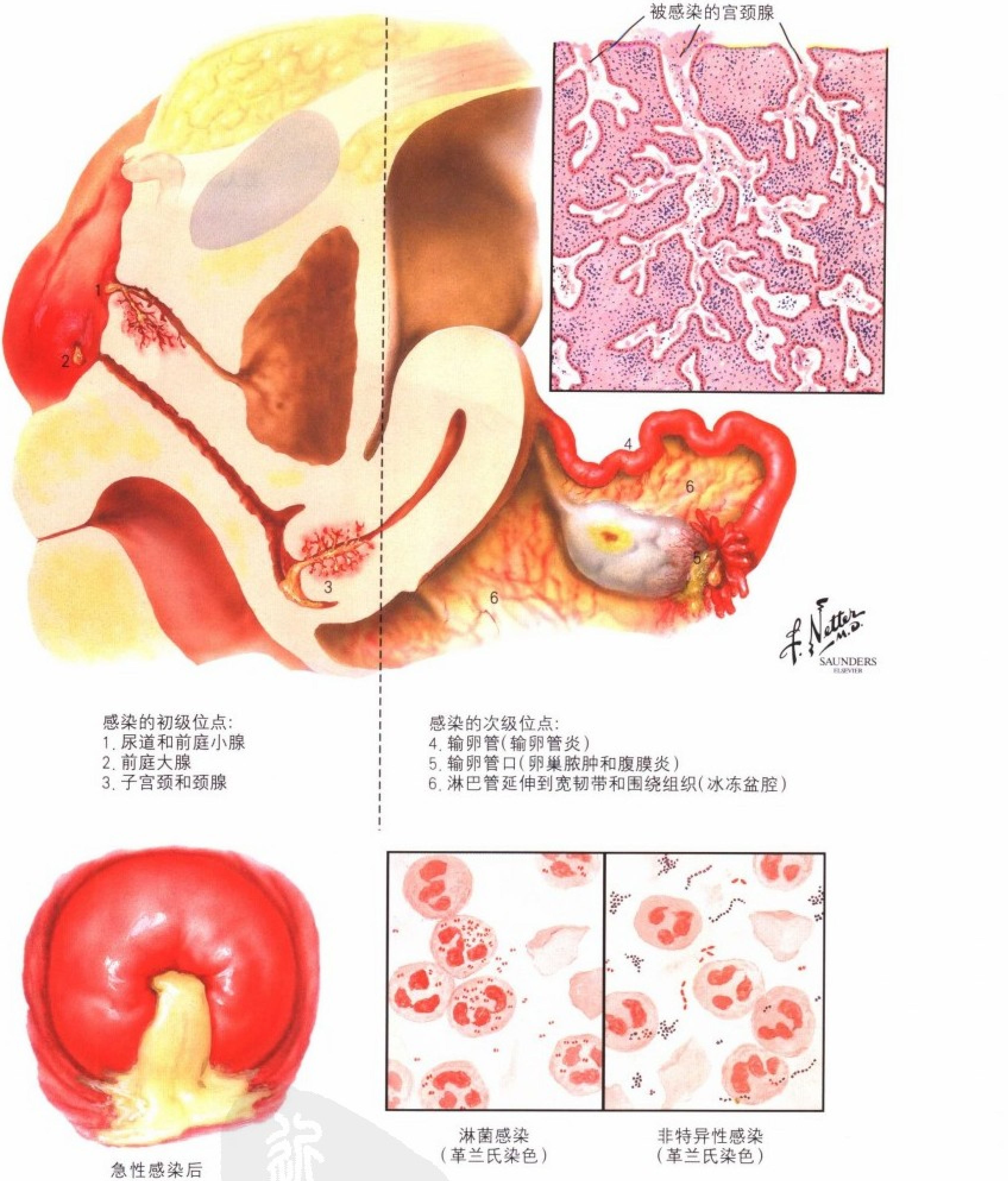
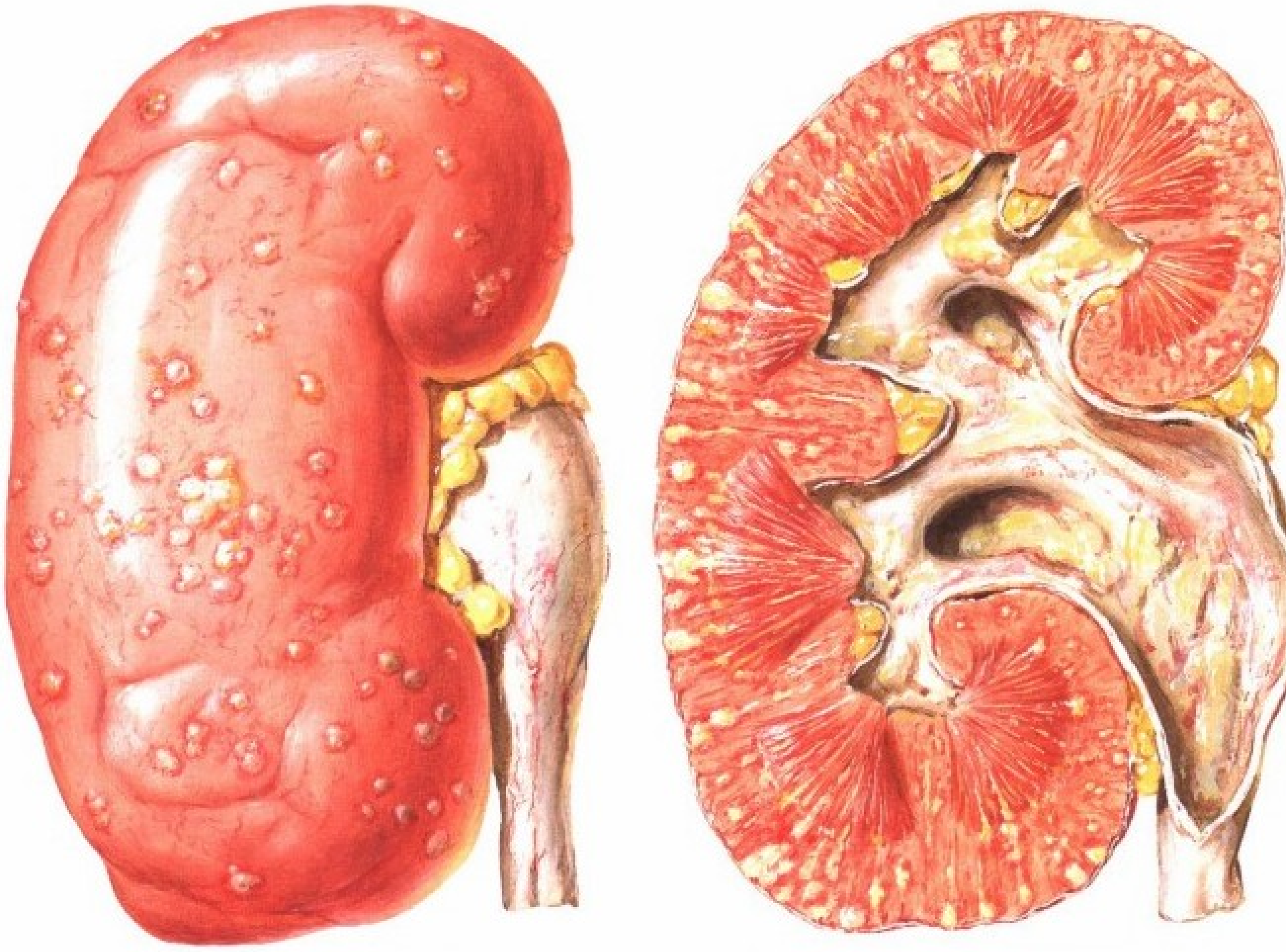


图 10-17 四环素

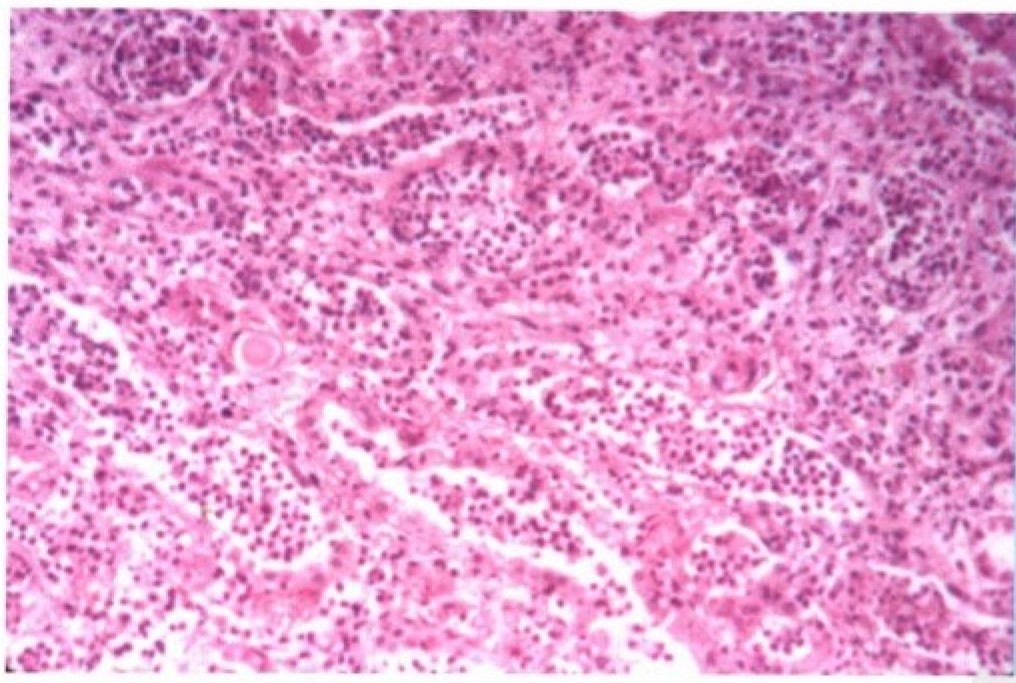
四环素可逆结合到细菌的 30S 和 50S 核糖体亚基，抑制蛋白合成，具有最广泛的抗菌谱。用于大部分革兰氏阳性菌、众多革兰氏阴性菌和一些厌氧菌。四环素可以用于动物感染性疾病(如慢性移行性红斑)，性传播疾病(如淋病)和其他感染(如肺炎霉浆菌)性疾病。四环素用于前列腺炎、腹泻、痤疮、衣原体感染和幽门螺杆菌感染；多西环素用于多药耐药性的疟疾的预防和治疗。最普遍的副反应发生于胃肠道；更严重的影响包括大脑假瘤、重叠感染、肝毒性。这些药物应该避免用于儿童，因为对牙齿和肾病有影响(多西环素除外)；他们可以减弱口服避孕剂的作用。

急性肾盂肾炎：病理学



肾表面：多个微小脓肿（在一些病例中表面相对正常）

切片：锥部和皮层放射性灰黄丝条；感染性中度肾积水；钝性肾盏（上行感染）

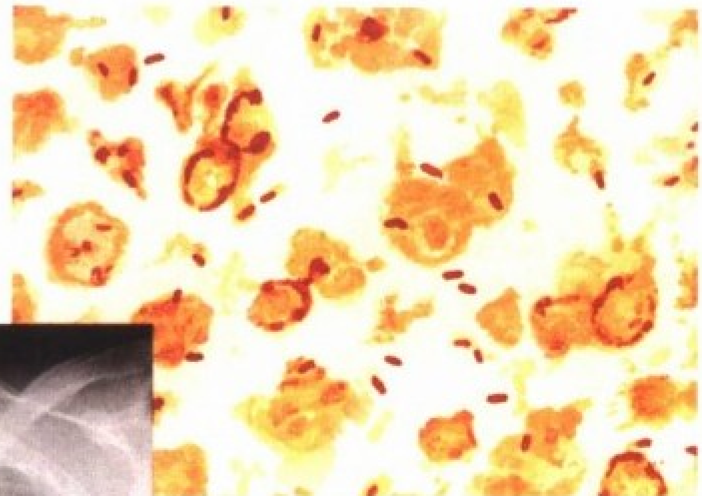


急性肾盂肾炎及小间隙和集合管中的多核性白细胞渗出物

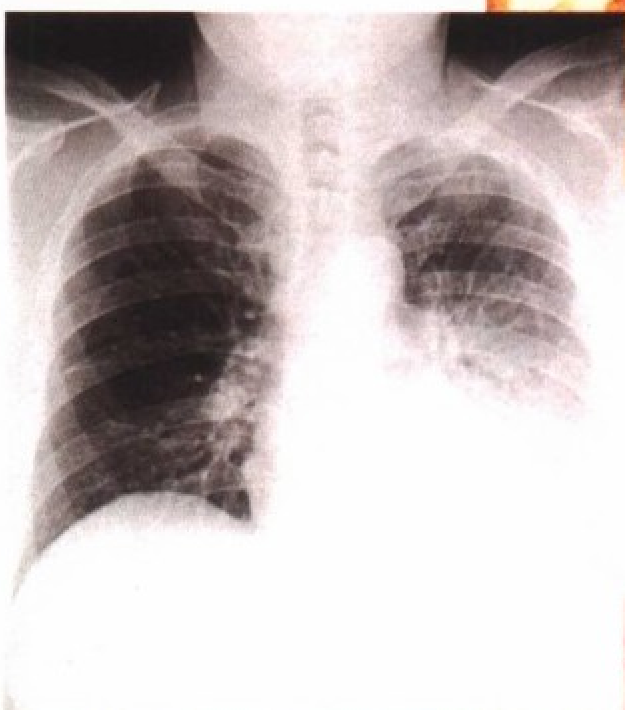
图 10-18　氨基糖甙类

氨基糖甙类能够直接可逆的与 30S 核糖体亚基结合抑制细菌蛋白合成。可作用于多种嗜氧性革兰氏阴性菌和阳性菌，不作用于厌氧菌。单独用药限于治疗革兰氏阴性菌引起的感染（如，败血症、腹膜炎、严重的膀胱感染）。药物通常与其它抗生素联合用药以加强药效。可以每天一次给予较高剂量而不需频繁监控药物水平。这类药物能够引起耳毒性，这种影响仅在发现较早并立即停药时才可逆转。与其他有耳毒性的药物联合使用时引起失聪的可能性更大。中毒性肾损害可导致可逆性微管坏死。通过胸膜或腹膜高剂量给药会导致神经肌肉阻滞，引起肌无力和呼吸困难。安全性更高的药物可以在某种程度上代替氨基糖甙类（如，第三代头孢菌素，亚胺培南-西司他丁）。

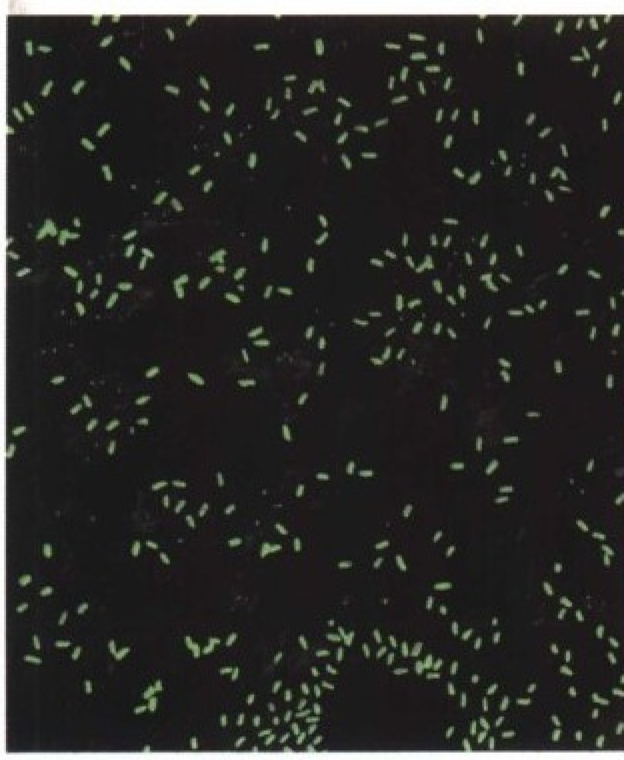
军团病
（军团菌引发的肺炎）



A. 感染军团菌病人肺部细胞内及细胞外小而钝的多形性病菌。使用Dieterle注入式银染结果如图 ×1 500（Chandler 等）



B. 通过血清检测确认的军团菌58岁病人第五天胸部x-射线光片。仅有低度肺叶融合。使用红霉素治疗2-3天内有明显改善。两个月内无完全的放射学改变



C. 特异性荧光抗体染色确认军团菌



D. 致死性军团菌感染的肺组织切片染色（HE）；含有很多大巨噬细胞的肺泡外渗出液

F. Netter M.D.

SAUNDERS ELSEVIER

图 10-19 大环内酯类：红霉素、阿齐红霉素和克拉霉素

大环内酯类药物通过结合细菌核糖体50S亚基，阻止蛋白合成，抑制细菌繁殖，能够有效抑制性传播疾病和群体性肺炎。红霉素具有抗衣原体、梅毒螺旋体、肺炎菌、脲原体、白喉杆菌和军团菌作用；克拉霉素对衣原体，军团菌以及脲原体嗜血菌复合感染有更强的作用。红霉素的抗菌谱与青霉素一致，所以在患者对青霉素有过敏反应时可用红霉素代替。阿齐霉素与红霉素相比对链球菌、葡萄球菌作用较弱，但是对于嗜血菌、卡他莫拉菌和肺炎菌感染作用较强。阿齐霉素对于鸟结核分支杆菌复合物作用较好。最常见的副反应是上腹部疼痛。红霉素能够引起胆汁淤积性黄疸和血栓性静脉炎；肝功能异常者避免使用。

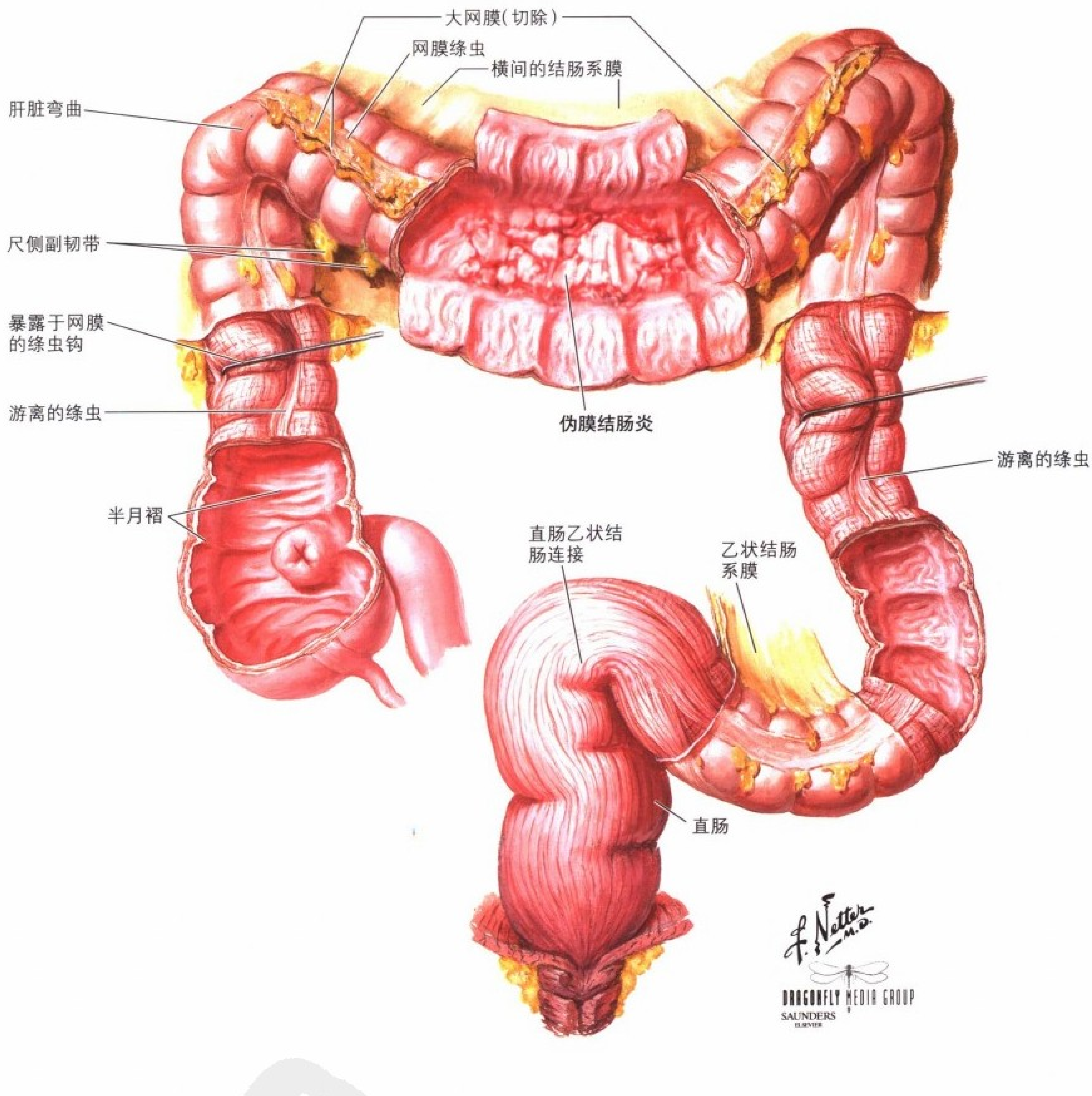
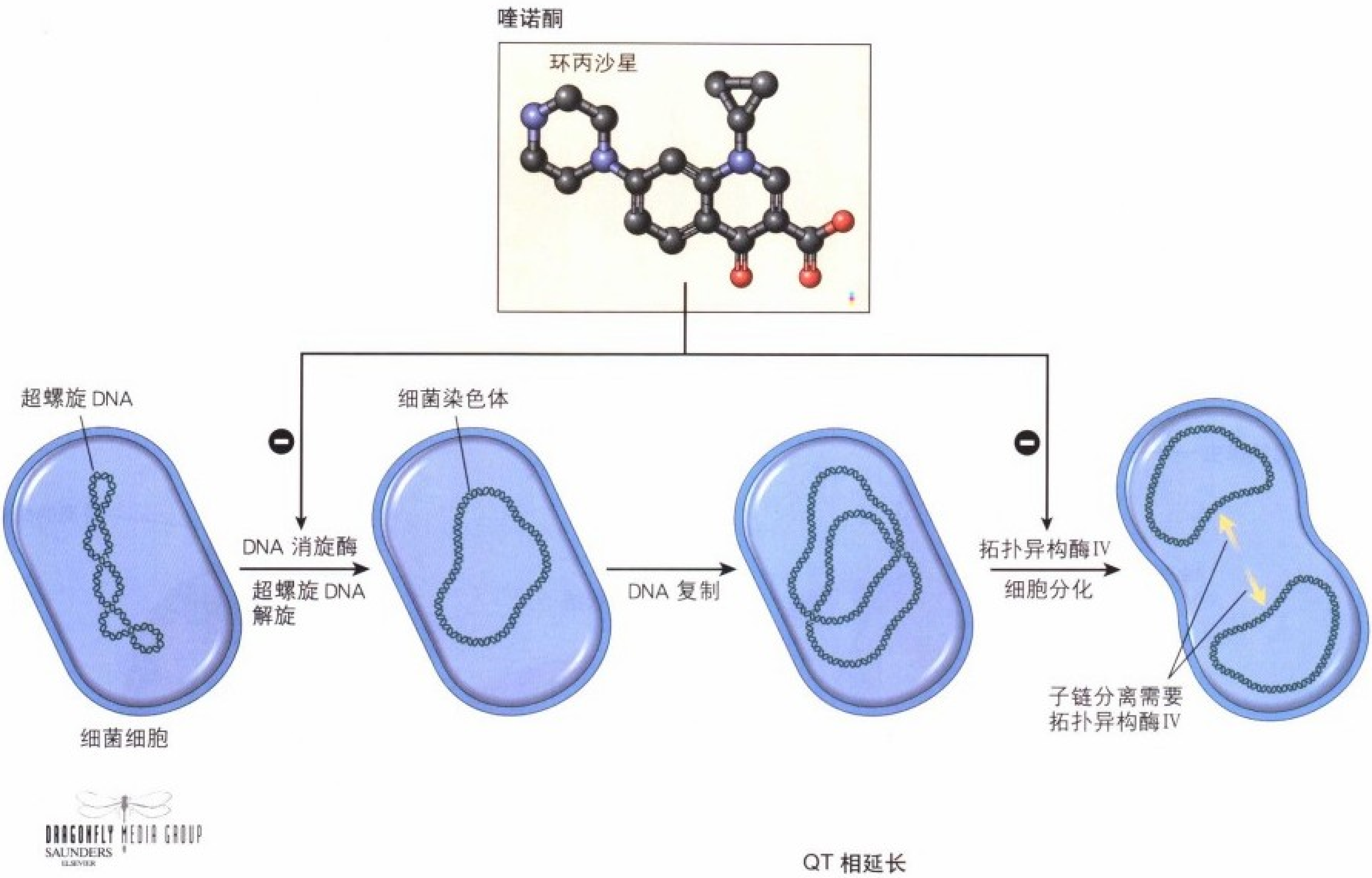


图 10-20　克林霉素

尽管克林霉素的化学结构与红霉素有所不同，但是两者在作用机制以及抗菌谱方面一致。他们都用于由厌氧菌引起的感染，如脆弱类杆菌，发生于创伤导致的腹膜感染。也用于吸入性肺炎感染和链球菌和甲氧西林敏感性的金黄色葡萄球菌感染，并可以用于青霉素过敏的病人。最严重的副作用是伪膜结肠炎，这是一种致命性的重叠感染(难辩梭状芽孢杆在结肠中过度生长)，这种并发症更可能出现于克林霉素而不是其他抗生素，可能出现水性腹泻，腹痛，发热和白细胞增多。症状出现于给药后 3-10 天，或者停药后初期。口服甲硝唑和万古霉素能够根除这种重叠感染，但是后者通常在前者无效时才使用。其他副作用包括恶心、皮疹及对肝功能的影响。



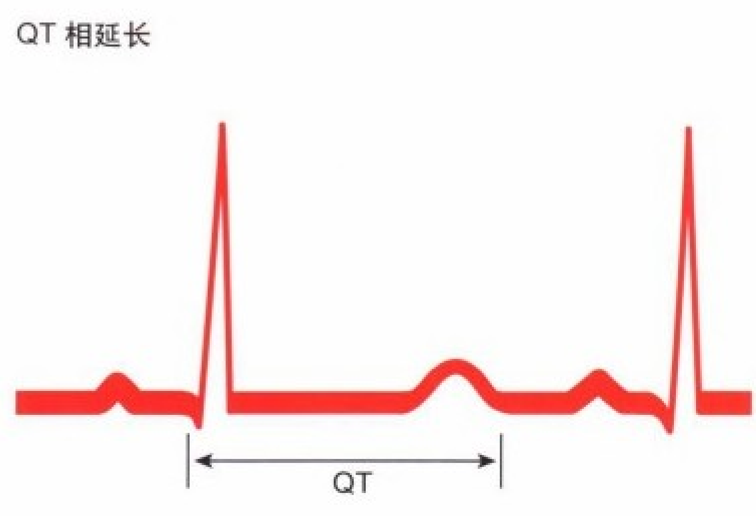


图 10-21 喹诺酮

喹诺酮（如环丙沙星）是广谱抗菌药，能够抑制 DNA 消旋酶或拓扑异构酶Ⅳ（是细菌 DNA 复制、转录和修复必须的酶），作用于多种嗜氧性革兰氏阳性菌（如对甲氧西林耐药及能够产生 β-内酰胺酶葡萄球菌属，肺炎链球菌）和革兰氏阴性菌（流行性嗜血杆菌、卡他莫拉菌、绿脓杆菌、军团菌、衣原体）。常用于呼吸感染、衣原体感染、膀胱感染以及胃肠道、关节、骨、皮肤和皮肤结构的感染。最常见的副作用是恶心、头痛、光毒性、眩晕。更严重的是中枢神经系统影响（精神病、不安、震颤）、肝毒性、间质肾炎、肌腱炎、关节破裂、QTc 间隔延长（因而导致心律失常）。神经紊乱（如癫痫发作）、某些心律失常以及 QTc 间隔延长的病人应避免喹诺酮类药。

群体性肺炎感染病人的治疗经验*

非住院病人

- 一般用药(非特殊用药)
  一多西环素
  ——种大环内酯：红霉素，阿齐霉素和克拉霉素
  ——种氟喹诺酮：左氧氟沙星，氧氟沙星，加替沙星
- 对肺炎链球菌抗生素敏感区以及其他肺炎链球菌耐药危险因子会影响药物选择
- 青霉素耐受的肺炎菌株可能对大环内酯和多西环素有耐受性
- 对于老年人以及由其他并发症者，氟喹诺酮是较好的选择；对于这些病人一些专家将氟喹诺酮作为保留药物
- 住院病人(一般病房)
- 通常使用广谱头孢菌素及大环内酯联合，β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂及大环内酯联合，或一种氟喹诺酮单独使用
- 广谱头孢菌素：头孢曲松，头孢氨噻，头孢吡肟
- 大环内酯：红霉素，阿齐霉素
- β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂联合：哌拉西林/他佐巴坦，氨苄青霉素/舒巴坦
- 氟喹诺酮：左氧氟沙星，氧氟沙星，加替沙星

住院病人(加强看护)

- 通常首选广谱头孢菌素，β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂，与氟喹诺酮或大环内酯联合
- 可选或修饰因子
- 构性肺病：抗假单胞菌药物(哌拉西林，哌拉西林/他佐巴坦，氨苄青霉素/舒巴坦)，imiperam 或 meraperam，或头孢吡肟，联合氟喹诺酮(包括高浓度的环丙沙星)
- β-内酰胺过敏：氟喹诺酮 ± 克林霉素
- 疑似呼吸感染：氟喹诺酮 ± 克林霉素，甲硝唑，或 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂

*剂量根据体重，肝肾功能判断

图 10-22　新一代喹诺酮

与前期的喹诺酮相比，新一代药物(如左氧氟沙星，帕氟沙星，格雷沙星，加替沙星，氧氟沙星)增强了对革兰氏阳性菌的作用，包括对其他抗生素有耐药性的肺炎链球菌。这些药物通常用于治疗多药耐药性肺炎。与其他抗生素一样，这类新药因在群体中使用过度或不当将导致菌株耐药性。

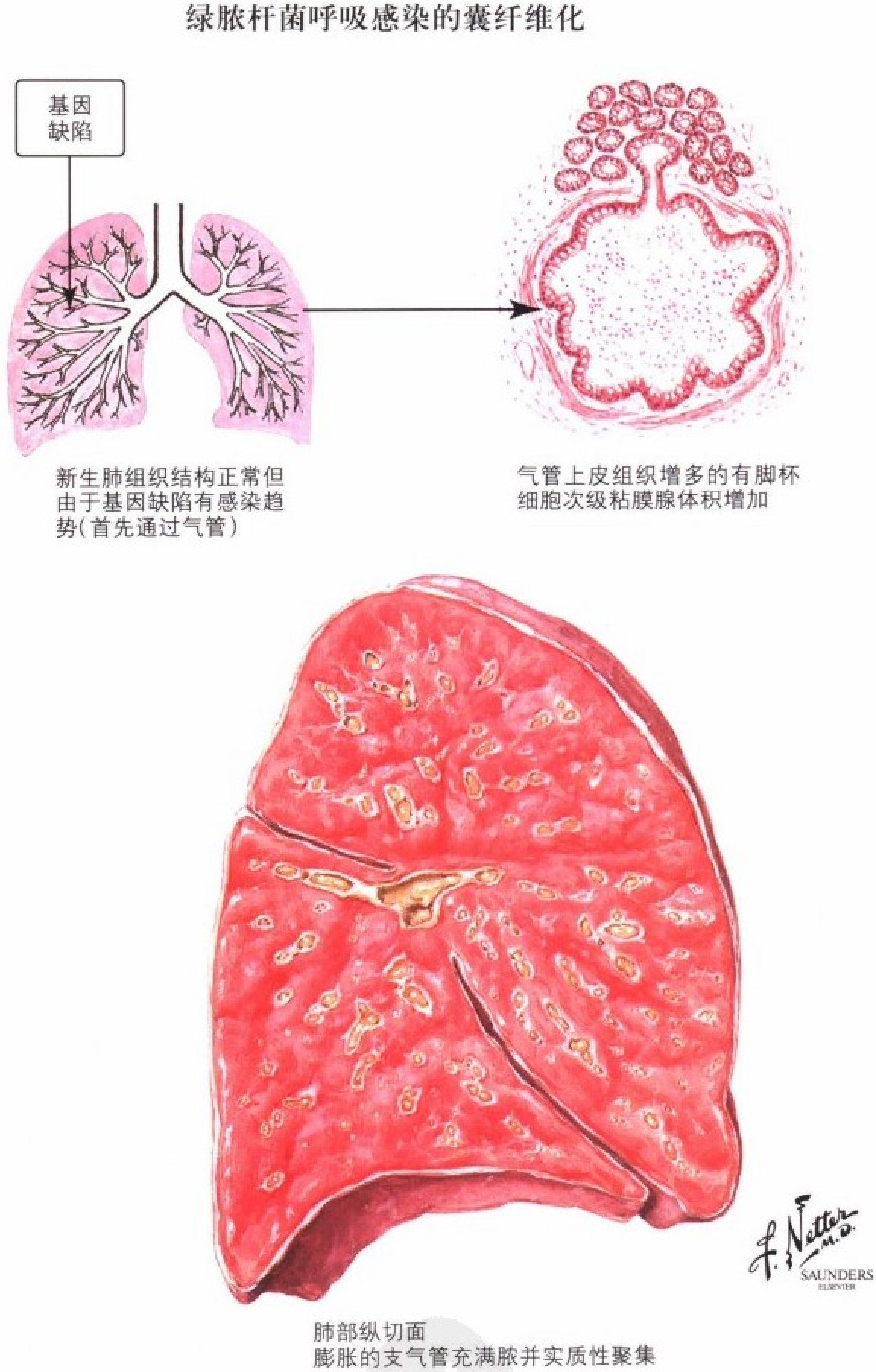


图 10-22　新一代喹诺酮(续)

环丙沙星是这些新药未来的好例子：尽管前期的喹诺酮对绿脓杆菌的有效性达到了 95%，目前，仅能达到 70%。前期的喹诺酮还能够对 MRST 有作用，但现在，环丙沙星抗金黄色葡萄球菌的作用已经发生变化。据报道，尽管新一代喹诺酮对肺炎十分有效，但对肺炎链球菌最低有效浓度已经提高。

败血症治疗

临床状况	可能的治疗策略
门诊病人	第三代头孢菌素（头孢曲松，头孢氨噻）或哌拉西林/他佐巴坦、亚胺培南（或米诺配能），并同时给予一种氨基糖苷类
腹腔内的	哌拉西林/他佐巴坦，亚胺培南（或米诺配能），并同时给予一种氨基糖苷类
可能的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）	给予万古霉素
住院病人*	亚胺培南（或米诺配能），哌拉西林/他佐巴坦（剂量应达到控制绿脓杆菌），并同时给予一种氨基糖苷类；头孢他啶，头孢吡肟，环丙沙星是另一种选择；使用**奎奴普丁/达福普汀**治疗粪肠球菌感染
中性粒细胞减少症病人	亚胺培南（或米诺配能），头孢吡肟，头孢他啶，单独给药或同时给予一种氨基糖苷类；哌拉西林/他佐巴坦（剂量应达到控制绿脓杆菌）是另一种选择，MRSA高可能性或持续发热则给予万古霉素
可能接触壁虱	多西环素

* 医院感染的局部流行病学和已有抗生素耐药性病例应该用以指导治疗。

图 10-23　奎奴普丁/达福普汀

也许注定要成为治疗某些病原体的最后保留药物并替代万古霉素，奎奴普丁/达福普汀是一种可注射的链阳性菌素产物，这两种药物互为增效剂，抑制在核糖体上的细菌蛋白合成。达福普汀抑制初期蛋白合成，奎奴普丁抑制后期蛋白合成。这种药物通常用于对万古霉素耐药的粪肠球菌引起的威胁生命的血流感染，以及由甲氧西林敏感的金葡菌或化脓性葡萄球菌引起的皮肤和皮肤结构感染。通过血液培养确认粪肠球菌是避免这种药物滥用的关键（因为此药仅对前者有效）。常见的副作用是输液处疼痛、关节痛和肌痛。可能会与经过细胞色素 P450 3A4 系统代谢的药物（如环孢霉素、硝苯地平）产生相互作用，延长 QTc 间隔。

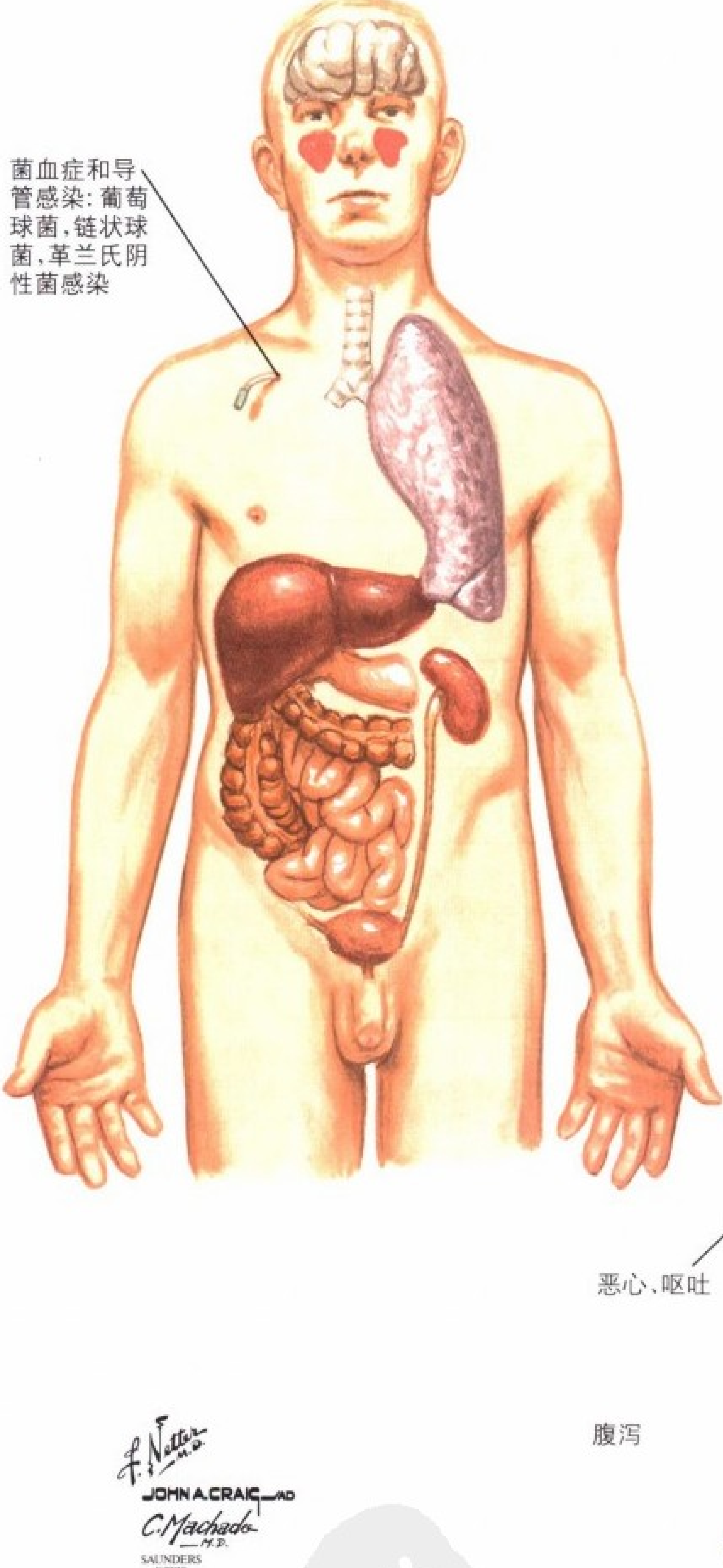






图 10-24　利奈唑胺（新唑烷酮）

新唑烷酮是一种恶唑烷酮衍生物，能够和核糖体亚基结合干扰细菌蛋白合成，可用于其他不易治疗的感染。这种药物倾向于治疗多药耐药性球菌感染，尤其是对于万古霉素耐受的肠球菌，多药耐药性肺炎链球菌（包括耐万古霉素-头孢曲松），耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）或甲氧西林耐受表皮葡萄球菌。这种抗生素对肠球菌和葡萄球菌有抑制作用，对大部分链球菌有杀菌作用。常见的副作用是恶心呕吐、腹泻、头痛。新唑烷酮可能引起骨髓抑制，使病人倾向于患有贫血、白细胞减少症、全血细胞减少、血小板减少症。该药抑制单胺氧化酶，所以应该避免与富含酪胺的食物、肾上腺素或 5-羟色胺能药物一起使用。

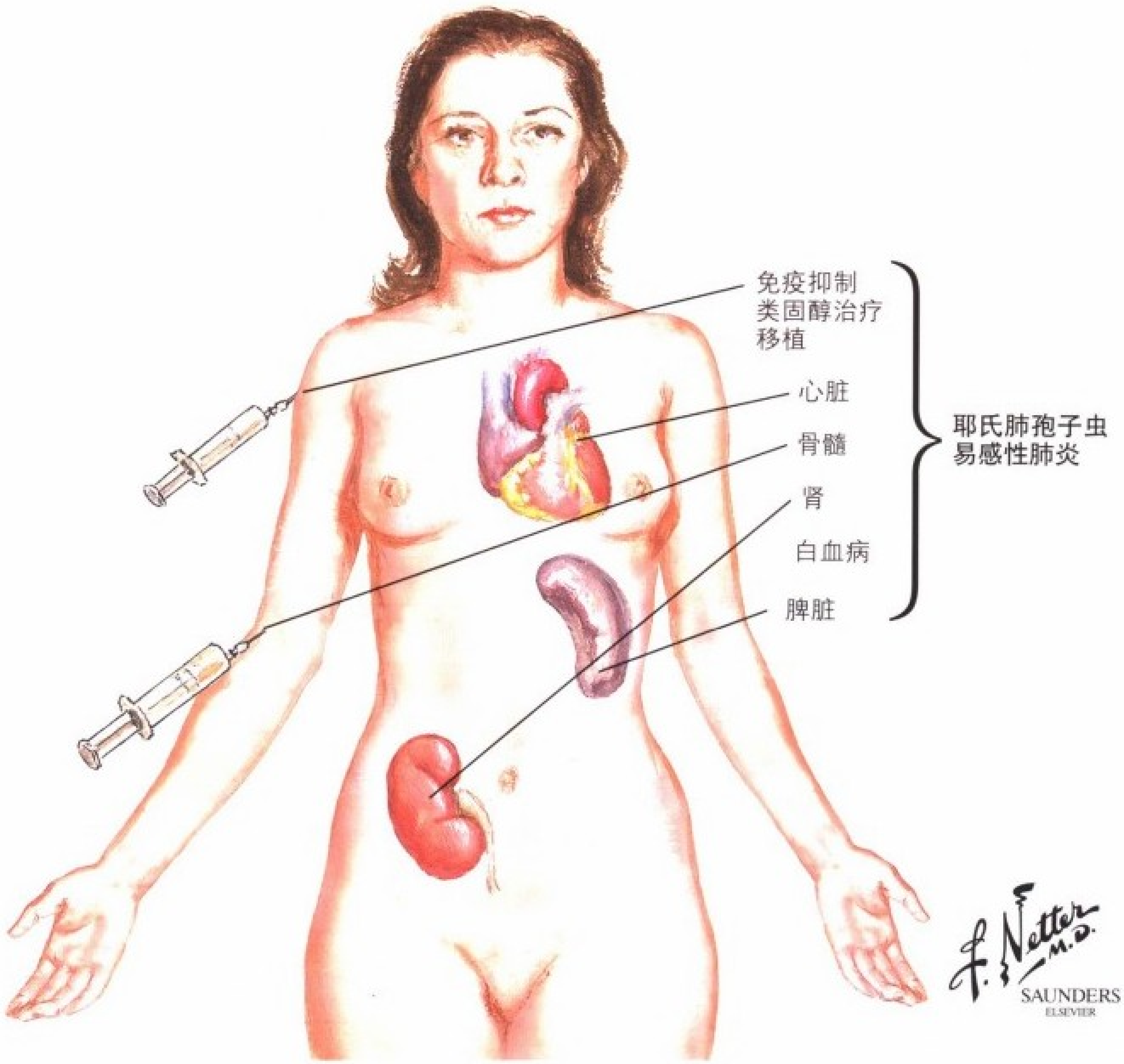


图 10-25 磺胺类药物

磺胺类药物抑制叶酸合成，进而抑制嘌呤、嘧啶合成，导致细菌无法生长分化。这些细菌抑制药物能够用于沙眼（衣原体引起）、大肠杆菌引起的膀胱感染和诺卡放线菌病。甲氧苄啶，一种二氢叶酸还原酶抑制剂，通常与磺胺甲基异噁唑联用（即复方新诺明）产生协同作用，有广阔的抗菌谱。复方新诺明能够用于耶氏肺孢子虫肺炎（AIDS 病人通常感染几率较大），慢性膀胱感染，胃肠道感染（细菌性痢疾和非伤寒沙门菌），急性淋菌尿道炎。磺胺类药物的副反应包括结晶尿（通过尿的水合作用以及碱化可降低），高敏反应（皮疹、血管神经性水肿、Stevens-Johnson 综合征）以及新生儿核黄疸。甲氧苄啶的副作用与叶酸缺乏有关（营养性大细胞性贫血、白细胞减少症、粒细胞减少症）。

真菌感染：抗真菌药物

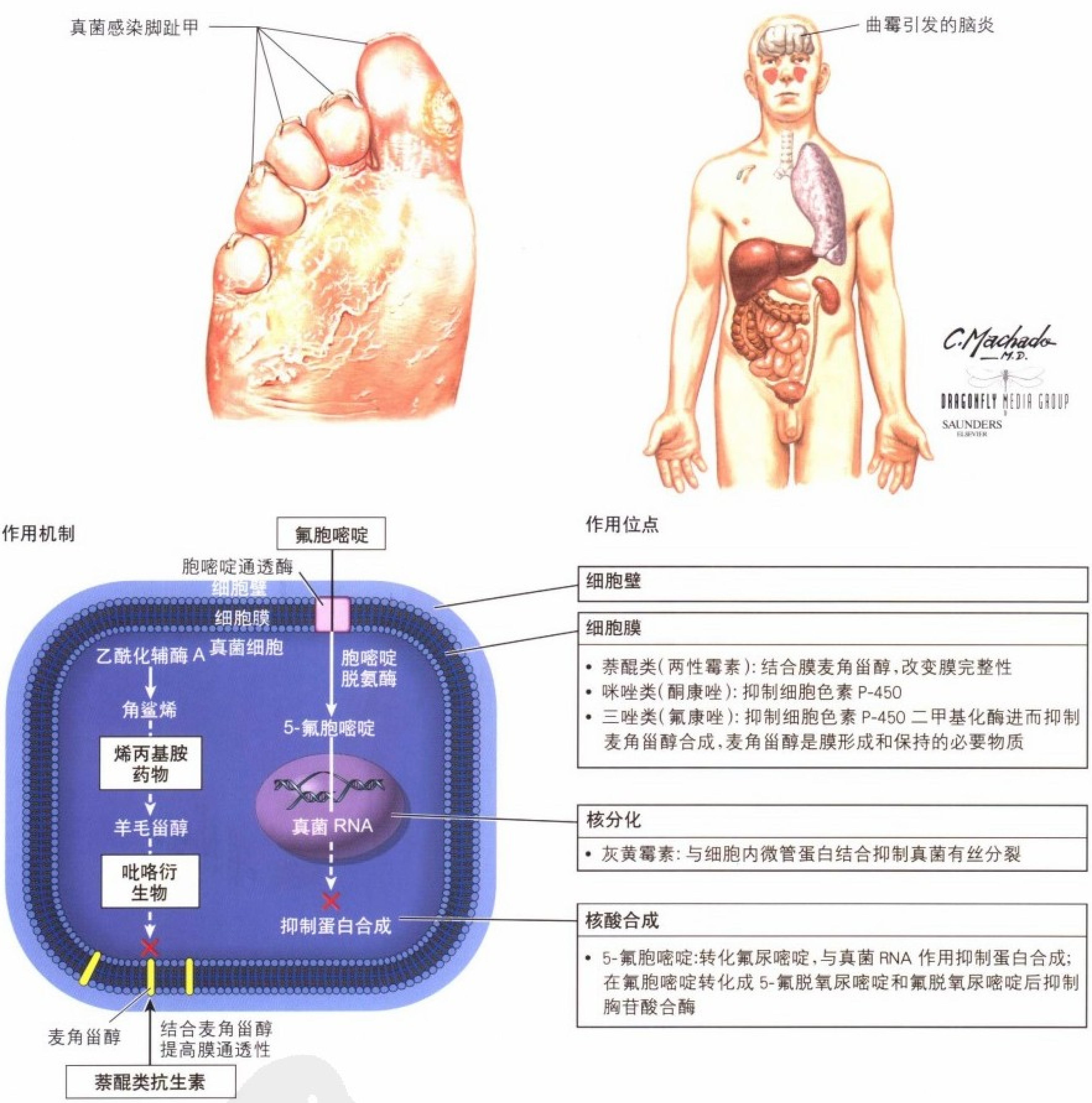


图 10-26　真菌感染和治疗特点

与细菌相比，真菌有更坚固的细胞壁和含有麦角甾醇的细胞膜，他们通常诱发慢性感染，对所有的抗生素有耐药性。真菌感染或浅部真菌病，能够是表面的、皮下的、系统的。系统性浅部真菌病的出现是最难治疗的，通常威胁生命，因为患者都是免疫抑制性病人，如 HIV 感染、癌症、以及接受器官移植者。医院里复杂的外科过程，使用埋植器材和广谱抗生素，会极大的提高医院的真菌感染机会。最值得注意的真菌病原体是：白假丝酵母、非白色念珠菌、曲霉菌、隐球菌和接合菌。用于系统性真菌感染的药物有两性霉素 B、吡咯衍生物、科赛斯和伏立康唑。

北美芽生菌病

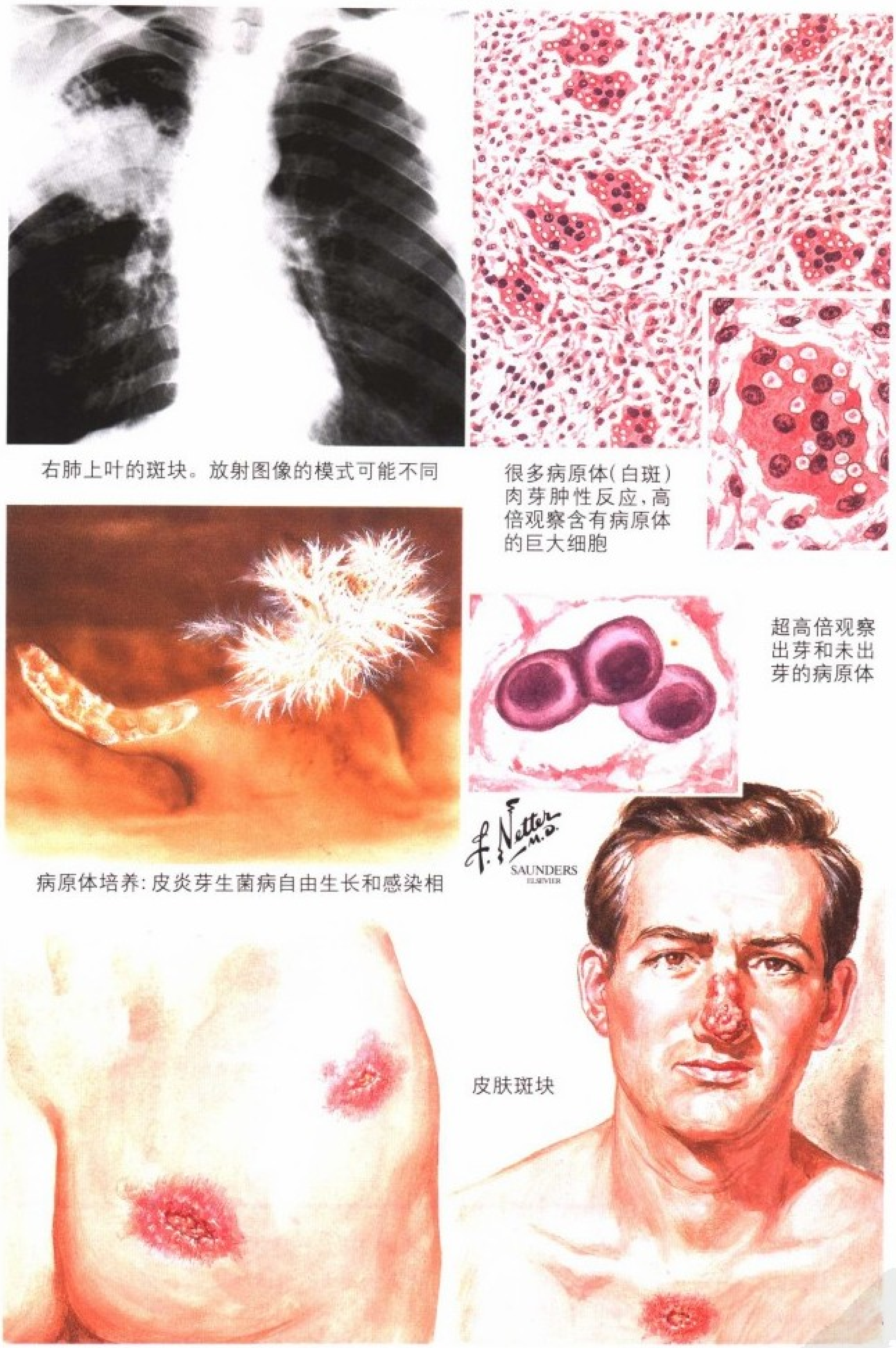
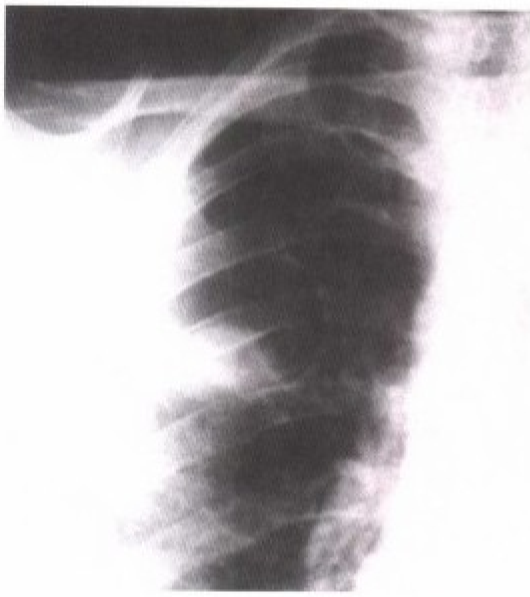


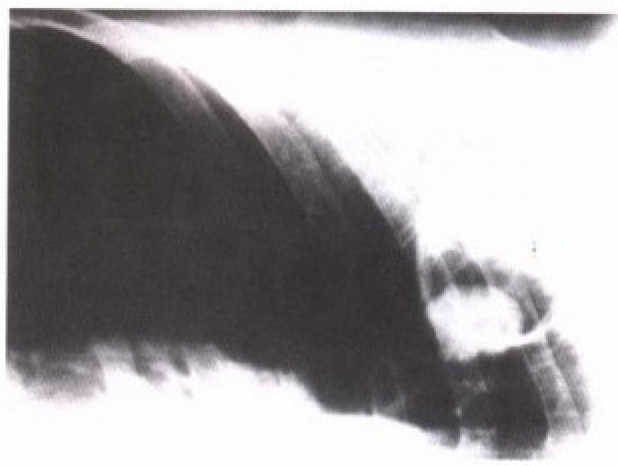
图 10-27 两性霉素 B

两性霉素 B，一种萘醌抗真菌类药物，与真菌细胞膜麦角甾醇结合，干预膜功能，引起细胞死亡。药物的抗菌谱包括新生隐球菌、白假丝酵母菌、嗜热菌、皮炎芽生菌、荚膜组织胞浆菌、粗球孢子菌和熏烟色曲菌。药物通常作为致命性感染使用药物(如，球菌脑膜炎、组织胞浆菌病、散播性念珠菌病、球孢子菌病、北美芽生菌病、曲霉菌病、孢子丝菌病)，药物耐药性少见但也会出现。主要的副作用是绰号"两性-恐怖"的原由，主要表现为肾毒性(可由预先给予钠负载减弱)。其他的影响是发热和寒战、低血压、贫血、血栓性静脉炎、神经毒性。脂质基质的药物制剂限制了人类细胞与药物的接触而减少了毒性，但需承受昂贵的价格。

曲 霉 病



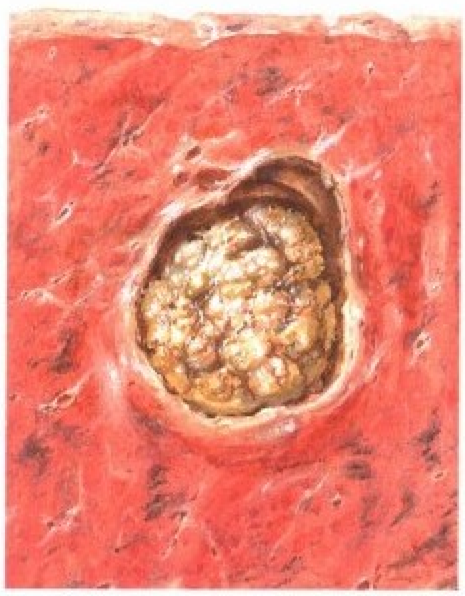
A. 图片显示右肺空洞内的曲霉瘤



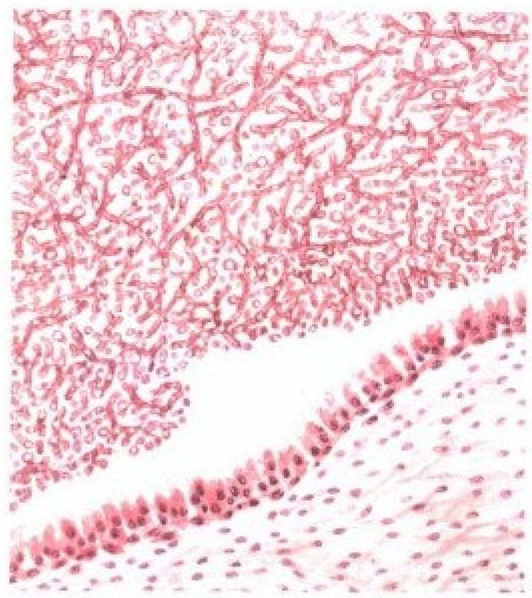
B. 与“A 图”同一病人，后期褥疮位置证明真菌球的转移依赖于空洞部



C. 在上肺叶空洞部的曲霉瘤 X 射线断层照片，表明了真菌球一种特点，即上部具有射线可透的新月形弧圈



D. 在慢性肺空洞中曲霉瘤的总体外观



E. 膨胀的支气管内曲霉瘤的显微结构、由大量菌丝缠结构成；无组织侵袭证据

图 10-28 查耳酮抗真菌药物和其他抗真菌药物

查耳酮抗真菌药物能够抑制真菌细胞膜麦角甾醇的合成。氟康唑能够作用于白色念珠菌，非白假丝酵母，新型隐球酵母，但对克柔假丝酵母和曲霉菌无效。伊曲康唑有很好的抗酵母菌活性对于组织胞浆菌，申克孢子丝菌，皮炎芽生菌比氟康唑更有效。伏力康唑对酵母菌作用更强，是曲霉菌的杀菌剂，对于镰刀菌和尖端赛多孢子菌有抗菌活性。副作用包括皮疹，肝功异常（氟康唑）；外周水肿、重度充血心衰（伊曲康唑）；肝毒性（酮康唑）；瞬时眼毒性（伏力康唑）。药物相互作用：查耳酮能抑制某些药物（如磺脲类、华法林、地高辛、环孢霉素、免疫抑制剂）；某些药物能降低查耳酮血清水平（如利福平、异烟肼、卡马西平）。

氟胞嘧啶是一种核苷类似物，能够干扰真菌细胞核内嘧啶代谢。本药物用于酵母菌、新型隐球酵母和一些曲霉菌有杀菌作用，对其他无效。单独使用氟胞嘧啶会很快出现耐药性，因此这类药物的使用限于联合用药（两性霉素 B）。主要的副作用是骨髓抑制，胃肠道毒性，肝功能指标上升和皮肤反应。科赛斯是 1,3-β-葡聚糖合酶竞争性抑制剂，该酶是很多真菌病原体和卡氏肺囊虫囊细胞壁构成的重要功能酶。科赛斯对于酵母菌、新型隐球酵母和组织孢浆菌有很好的活性。药物的主要作用是治疗顽固性侵入性曲霉菌和酵母菌食管炎。这种药物通常都有较好的适应性，皮疹和胃肠道毒性很少发生。

（周勇 译 杜冠华 校）

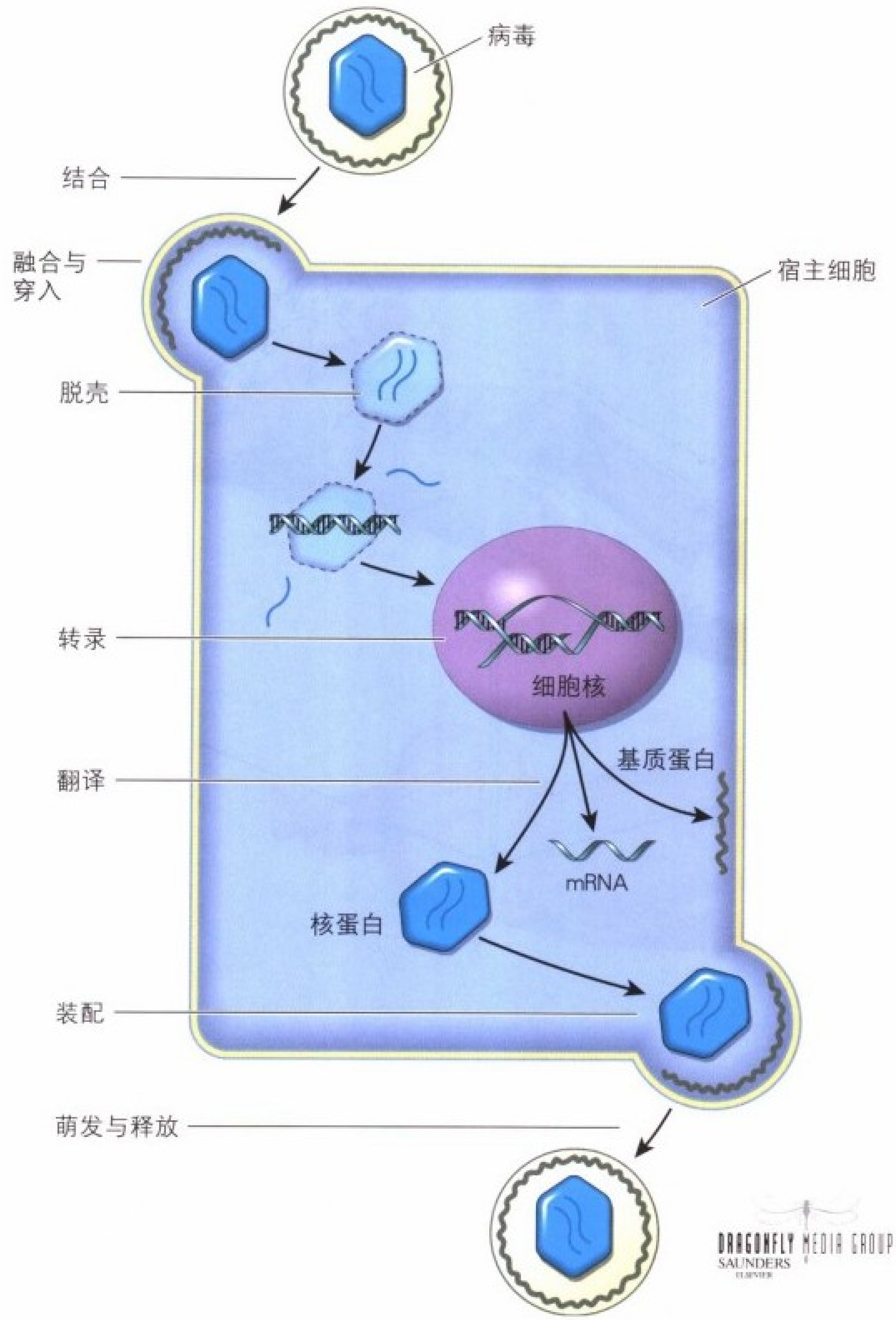


图 10-29　病毒感染的特点

与真菌、细菌不同，病毒缺乏细胞壁及细胞膜。病毒是由双股或单股 DNA、或包有蛋白外壳（壳体）的 RNA 组成。病毒仅能通过侵入宿主细胞并利用其提供的条件进行增殖。DNA 病毒进入宿主细胞核，并被转录成 mRNA，进一步转译病毒特性蛋白。被感染的细胞通常死亡。大多数 RNA 病毒并不依赖于宿主细胞进行复制，而是依靠病毒体内的酶合成自身的 mRNA，或依靠病毒 RNA 作为自身 mRNA。然而，流感病毒需要宿主细胞核内的活性转录。虽然越来越多的抗病毒药物问世，但病毒在所有病原体中是最难对付的，正如普通感冒那样。针对病毒感染（如麻疹、腮腺炎、流感及水痘）的免疫治疗是基础治疗措施。两种感染（包括流感和疱疹病毒感染）常用抗病毒治疗。

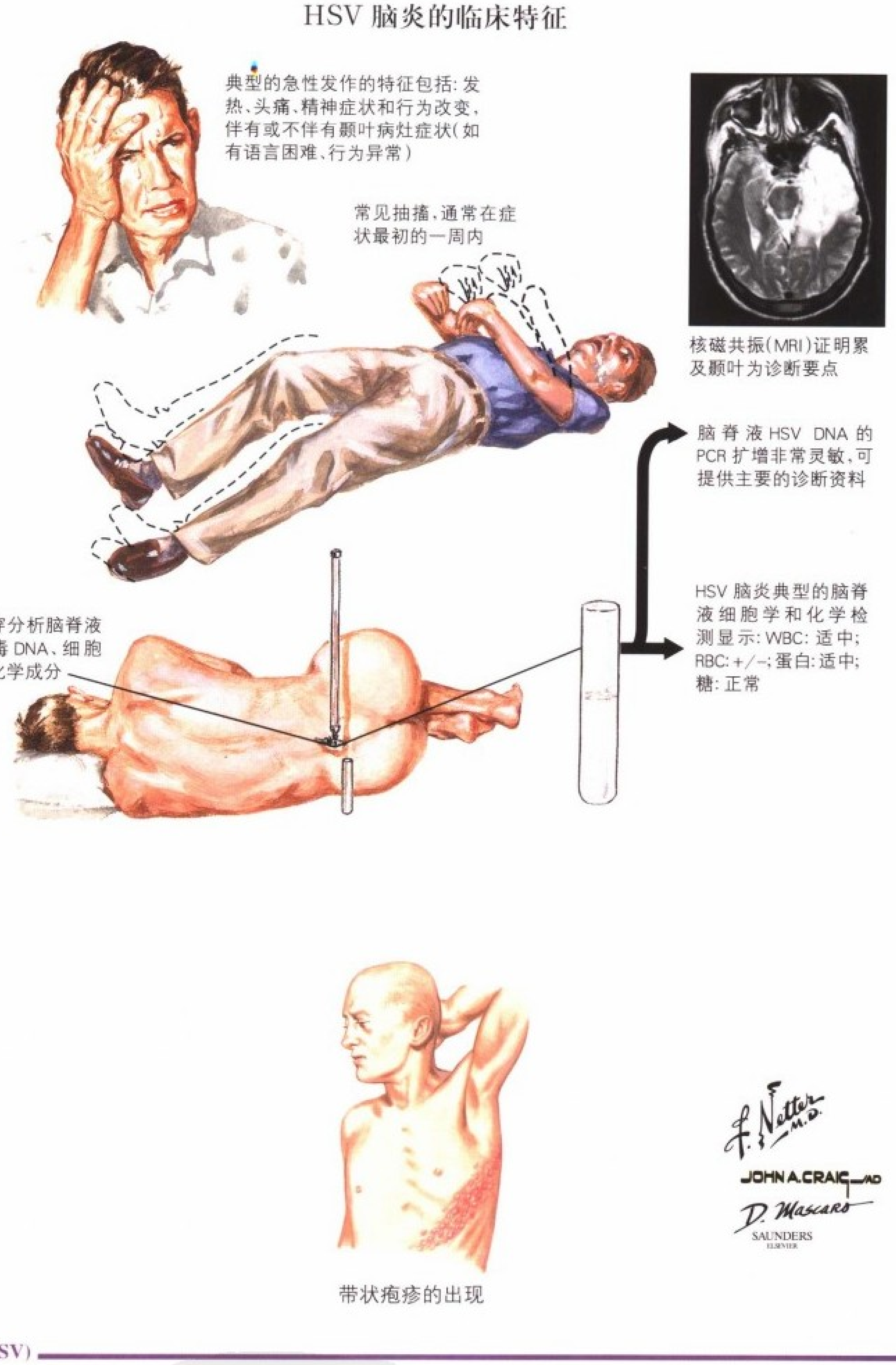


图 10-30　疱疹病毒(HSV)

人疱疹病毒[即单纯疱疹病毒 1 型和 2 型(HSV1 和 HSV2)、带状疱疹病毒(VZV)、人巨细胞病毒(CMV)]广泛存在，并常感染具有免疫活性和免疫受损的患者，HSV-1 可引起口腔、面部、皮肤、食管或脑部疾病；HSV-2 可引起生殖器、直肠、皮肤、手或脑膜疾病。HSV 感染可以是后继感染的早期或触发过程，如 VZV 是水痘首要原因，继之是带状疱疹。带状疱疹主要体检发现是皮疹，皮疹可能先于感觉神经出现的感觉异常或疼痛。疱疹性脑炎，这种严重感染，是中枢神经系统最常见的病毒感染，常伴有全身症状(发热、头痛、意识模糊、昏睡)，可能局限于大脑，也可能累及粘膜或皮肤。抗病毒药可缩短大多数 HSV 感染的病程、降低发病率、病死率。

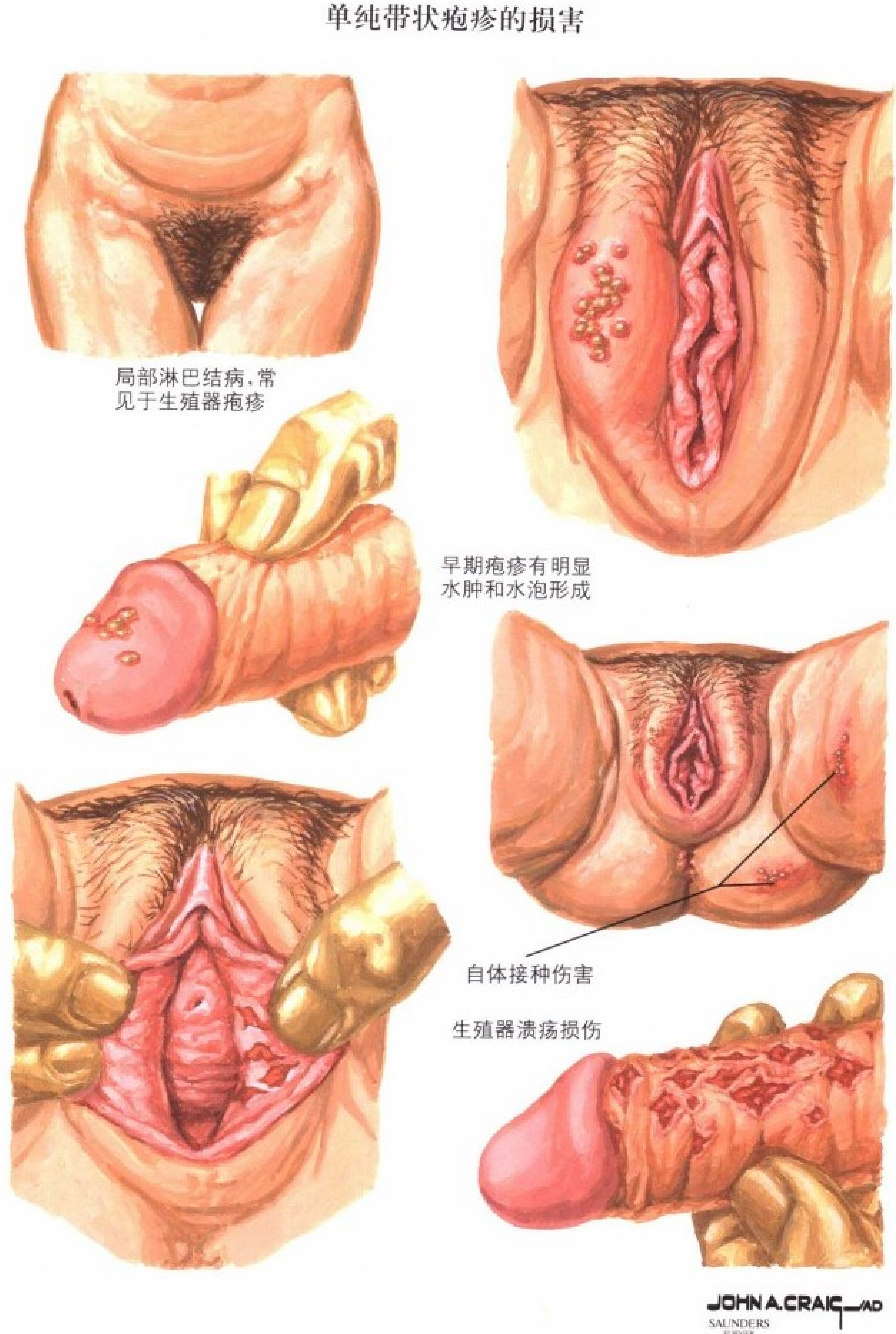


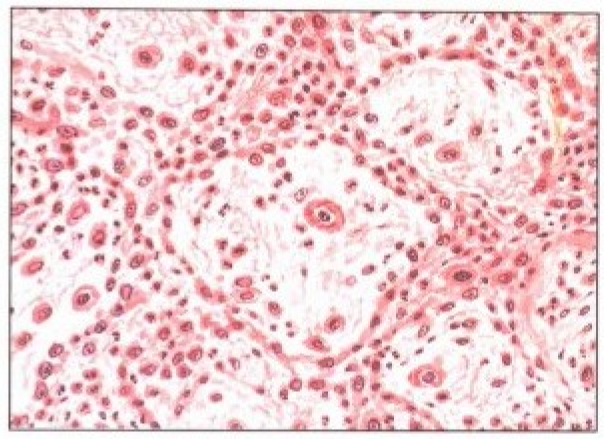
图 10-31 无环鸟苷和法昔洛韦

无环鸟苷，一种鸟苷类似物，在病毒胸腺嘧啶核苷激酶作用下经一磷酸化激活，然后在宿主细胞酶的作用下磷酸化为三磷酸盐形式，作为病毒而非细胞 DNA 聚合酶的底物。它可与 HSV DNA 聚合酶结合，并编入病毒 DNA，从而阻止链的延伸。这种选择性亲和力导致病毒感染细胞相对于健康细胞有更多的药物。无环鸟苷可用于初始或复发的 HSV、带状疱疹及 VZV 感染。该药也用于免疫受损患者 HSV 和 CMV 感染的预防，但对 CMV 疾病(CMV 并不产生胸腺嘧啶核苷激酶且有拮抗)疗效较弱。不良反应随给药途径而异：在易感患者中局部应用可引起接触性皮炎，口服可引起胃肠道副作用，快速静脉注射可引起肾功能障碍。法昔洛韦与无环鸟苷相似但其生物利用度更好，可考虑减少常用量。

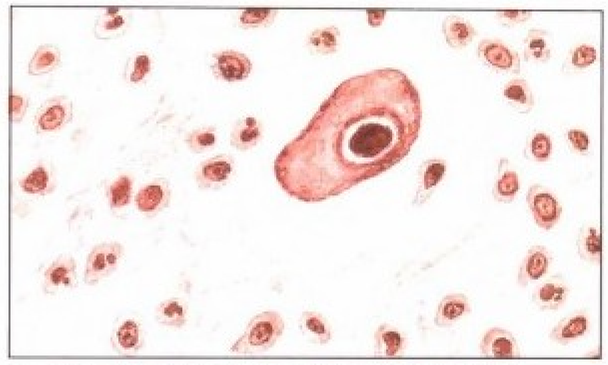
巨细胞病毒性肺炎



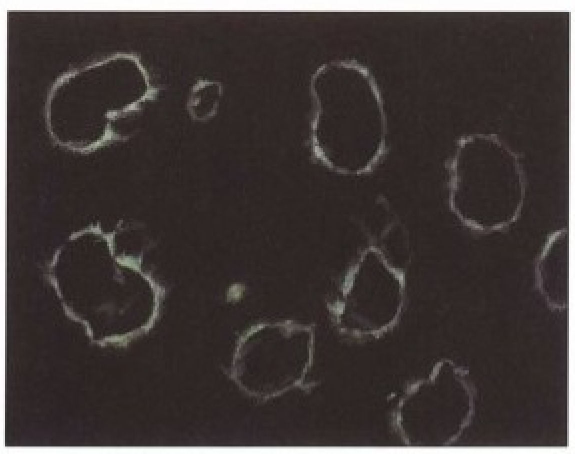
双肺下叶弥散性高密度阴影



巨细胞病毒性肺炎的肺组织；肺泡和组织间隙中的细胞和纤维蛋白渗出物，以及包涵体生成细胞和上皮碎屑



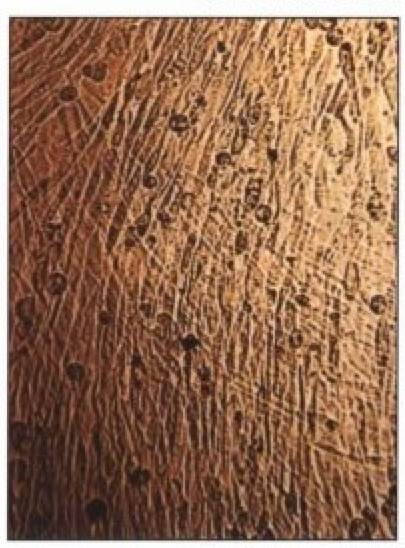
高倍镜下观察细胞以及包涵体和巨细胞



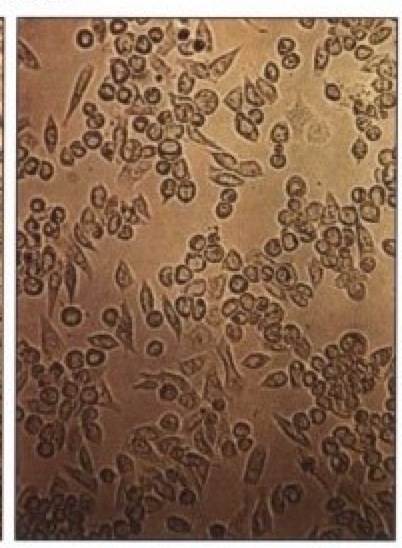
免疫荧光染色技术巨细胞病毒感染的细胞



正常组织培养黑拉(HeLa)细胞



组织培养见巨细胞病毒感染早期圆形细胞



组织培养见巨细胞病毒感染后期致细胞病变的作用

图 10-32　更昔洛韦

更昔洛韦与无环鸟苷相似但稍有不同。CMV 不产生胸腺嘧啶核苷激酶，因此更昔洛韦是 CMV 引起感染的可选择药物，因为 CMV 感染细胞中的酶与胸腺嘧啶核苷激酶不同，使药物易于磷酸化。更昔洛韦可用于严重的 CMV 感染，特别是视网膜炎、在免疫受损的患者或 CMV 疾病高危患者；它预防实质器官移植受者及 HIV 感染患者的 CMV 病发生。静脉注射和口服更昔洛韦后的常见不良反应骨髓抑制（贫血、白细胞减少、中性白细胞减少、血小板减少）。玻璃体灌注更昔洛韦的常见不良反应包括玻璃体出血和视网膜脱落。缬更昔洛韦与更昔洛韦相似，但生物利用度更好，可考虑减少常用量。

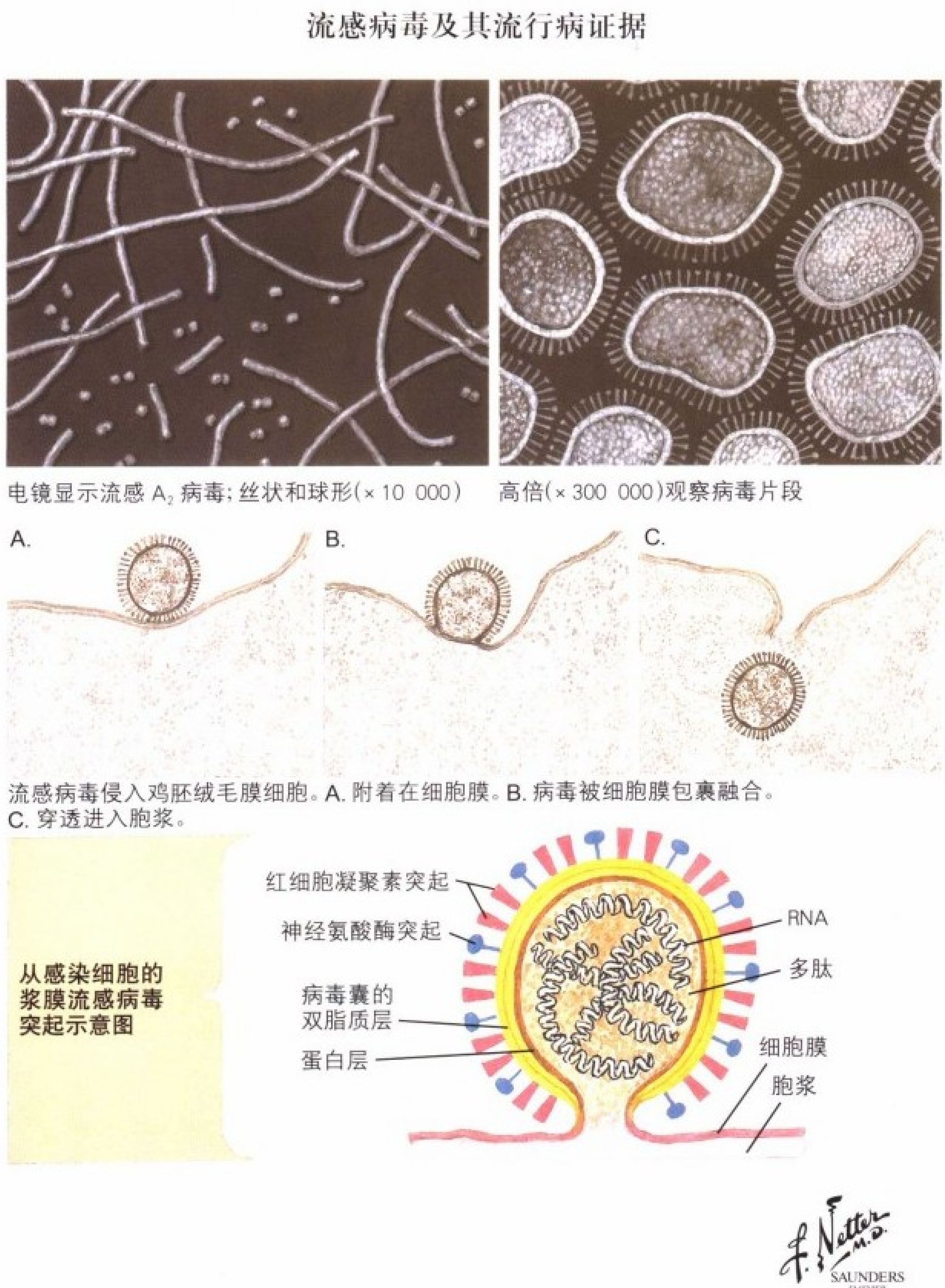


图 10-33　流感及其治疗

流感，一种急性感染，通过吸入传播，通常由 A 型病毒引起流行；散在感染通常由 B 型病毒引起。流感和普通感冒很相似，但前者通常产生更多的全身症状（如高烧、头痛、肌肉痛）。流感的高危人群是年纪较大的、慢性呼吸系统及心血管系统疾病的患者、健康护理人员和其他与高危患者直接接触的人。免疫预防是抗病毒的措施，但必须及早（在 48 小时之内）给予。抗病毒药物有特定的用途，如疫苗过敏的患者和突发的病毒变异而没有疫苗时，需要使用抗病毒药物。金刚烷胺和金刚乙胺是用于 A 型病毒的抗 RNA 药物，可阻断病毒穿入宿主的呼吸上皮细胞；也可阻断病毒在宿主穿入后的脱壳。扎那米韦(Zanamivir)（吸入给药）和奥他米韦(Oseltamivir)（口服给药）抑制病毒神经氨酸酶可用于 A 或 B 型病毒感染。

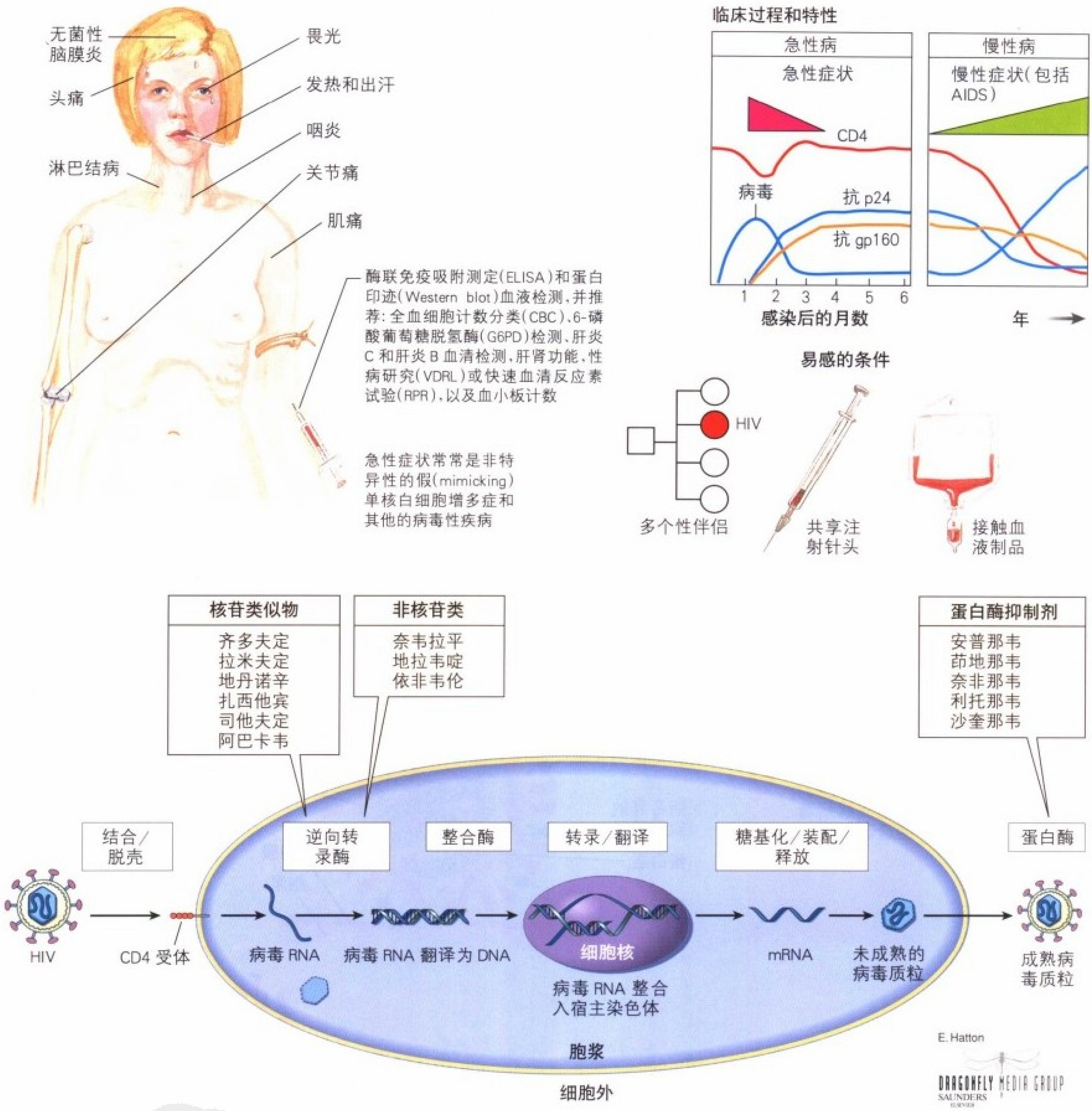


图 10-34　人类免疫缺陷病毒(HIV)感染

通过性交和血液、哺乳和胎盘而感染，HIV 侵袭并结合于 $CD4^+$ 细胞、辅助性 T 淋巴细胞和 T 细胞的 CD4 受体。在 HIV 与细胞融合后，就释放在宿主细胞内复制所需的 RNA 和酶。单股 RNA 是由逆向转录酶转录成双股 DNA，并经整合酶而被编入宿主细胞的基因物质。然后 HIV 运用感染细胞提供的条件产生病毒质粒，后者从宿主细胞脱离，由蛋白酶裂解，并通过同样的过程感染其他宿主细胞。随着时间的流逝，HIV 导致宿主细胞溶解并阻止新的 $CD4^+$ 细胞产生。AIDS 和机会感染随 $CD4^+$ 细胞数量减少和病毒数量的增多而增加。药物治疗的进展将 HIV 感染的诊断由判死刑变为能够生存的慢性病。

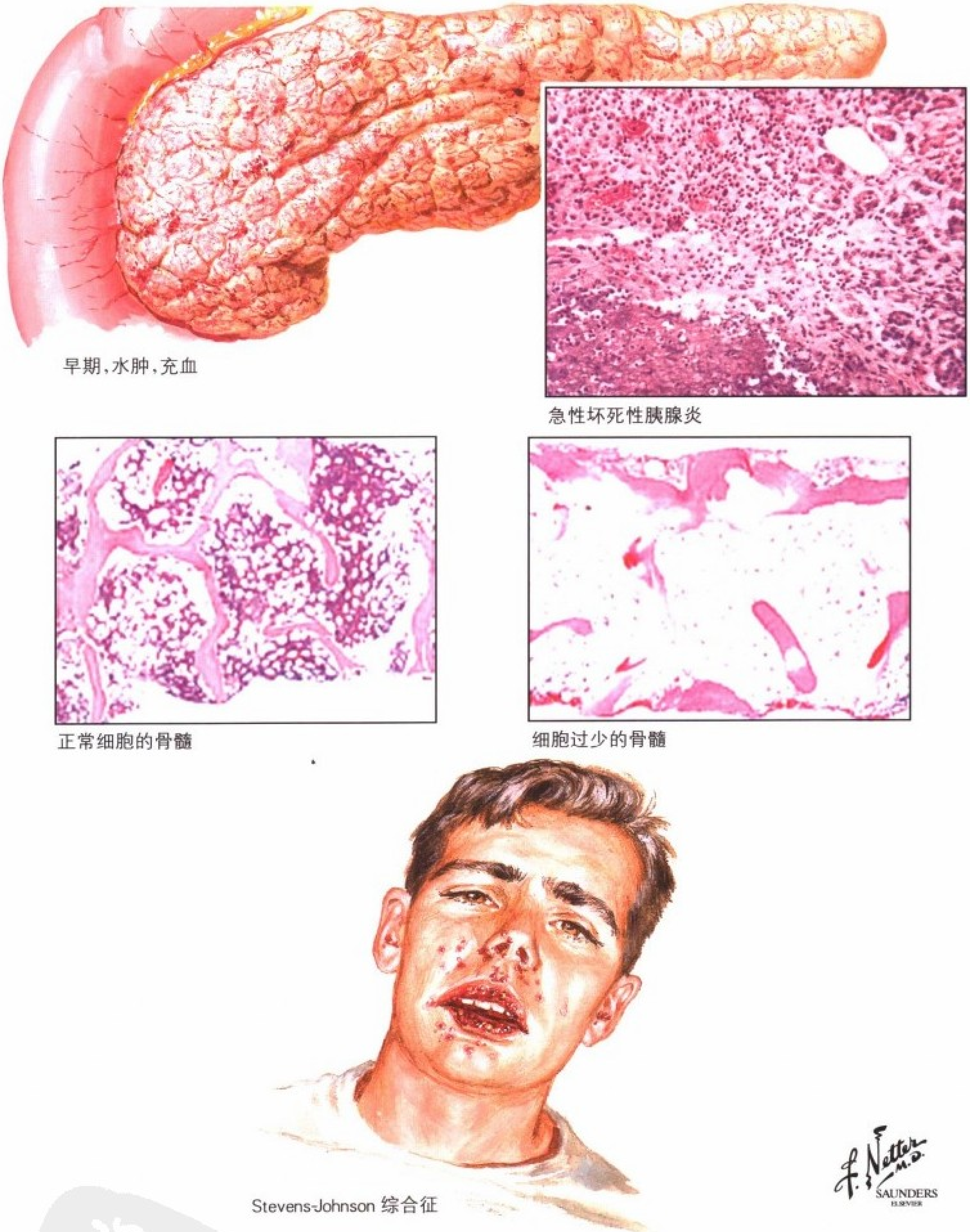


图 10-35　核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI) 和非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTI)

治疗 HIV 开发的第一个药物，NRTI 通过抑制逆转录酶（把病毒 RNA 转变为 DNA）抑制病毒复制；非核苷类逆转录酶抑制剂 NRTI（NNRTI）也抑制这些酶。NRTI 可和磷脂酰肌醇类（PI）、NNRTI 合用，协同治疗 HIV。NRTI 也用于预防母婴传播的 HIV 和接触感染（如注射针头）。不良反应是药物特定的，如齐多夫定引起骨髓抑制和肌病；地丹诺新，扎西他宾和司他夫定引起周围神经病和胰腺炎；拉米夫定和阿巴卡韦引起致命的过敏反应。所有的 NRTI 都能引起胃肠道（GI）功能紊乱，很可能是致命的乳酸酸中毒。NNRTI 在 3 药联用方案（2 种 NRTI 和 1 种 PI）中可代替 PI。NNRTI 不良反应包括发疹（如 Stevens-Johnson 综合征），肝毒性和中枢神经系统反应。所有的 PI 和 NNRYI（不是 NRTI）可在肝中被细胞色素 P450 代谢，PI 和 NNRTI 之间可发生药物相互作用，但极少同 NRTI 发生相互作用。

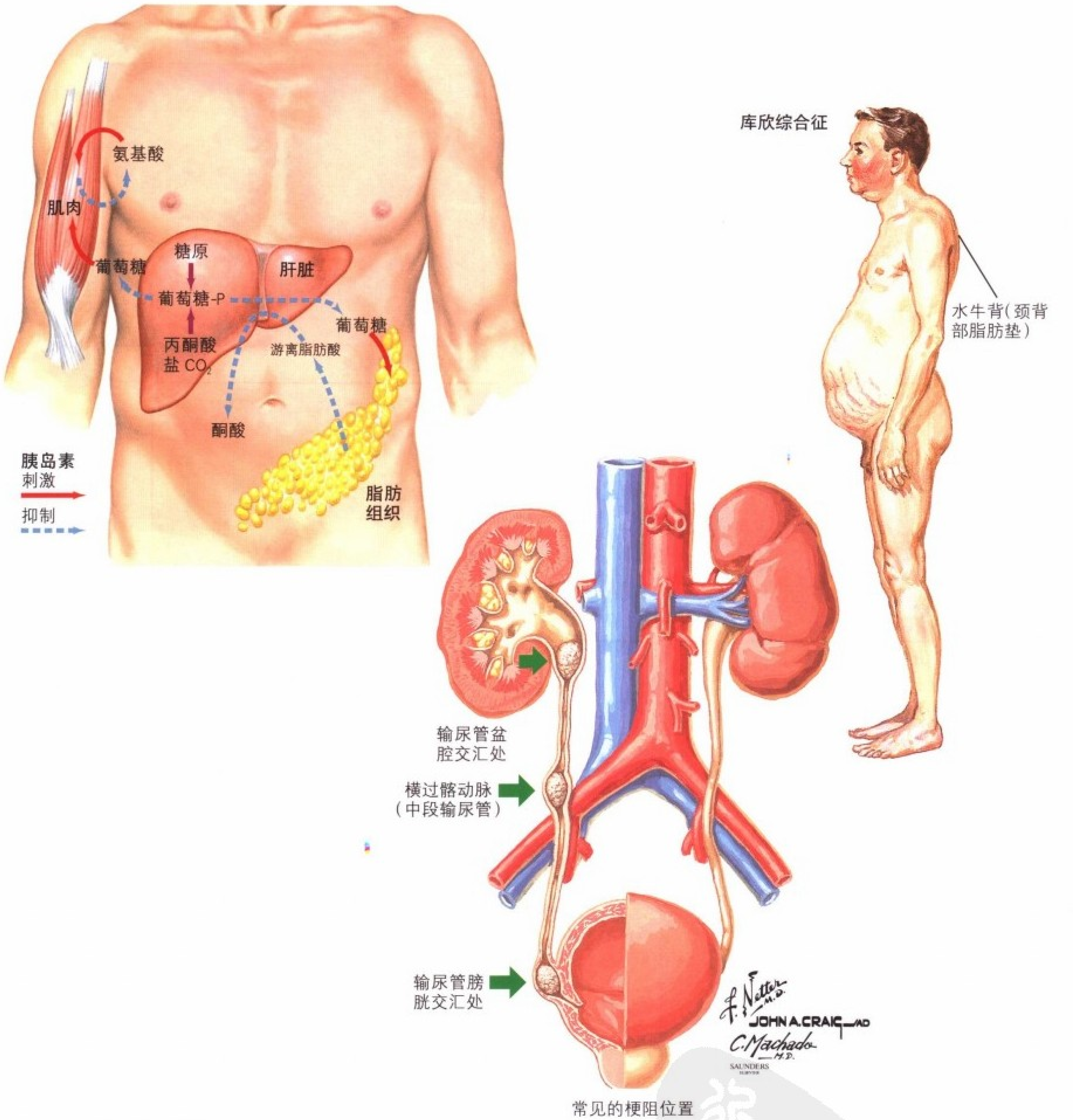


图 10-36 蛋白酶抑制剂

蛋白酶抑制剂抑制 HIV 蛋白酶，该酶需要病毒多元蛋白质前体水解才可成为功能性蛋白(HIV 传染的需要)。抑制剂影响非传染病毒质粒的结构。PI 被用于同其他的抗逆转录病毒药一起治疗 HIV；对接触后预防，PI 与 NRTI 的齐多夫定和拉米夫定合用。PI 主要的不良反应包括高脂血症、葡萄糖耐量降低、胰岛素抵抗和糖尿病；脂肪重新分布综合征(脂肪代谢障碍，颈背部脂肪垫[水牛背、腹部脂肪增加、外周脂肪萎缩])。另外，利托那韦能引起口部感觉异常和胃肠道(GI)紊乱；茚地那韦可引起肾结石和高胆红素血症；奈非那韦能引起腹泻；安普那韦可致皮疹、胃肠道紊乱及口部感觉异常。Atazanavir 是一种多肽，可每天给予一次，比其他 PI 药物有较少的脂质副作用。其主要的不良反应是直接引起高胆红素血症，伴有或不伴有黄疸和巩膜黄染。

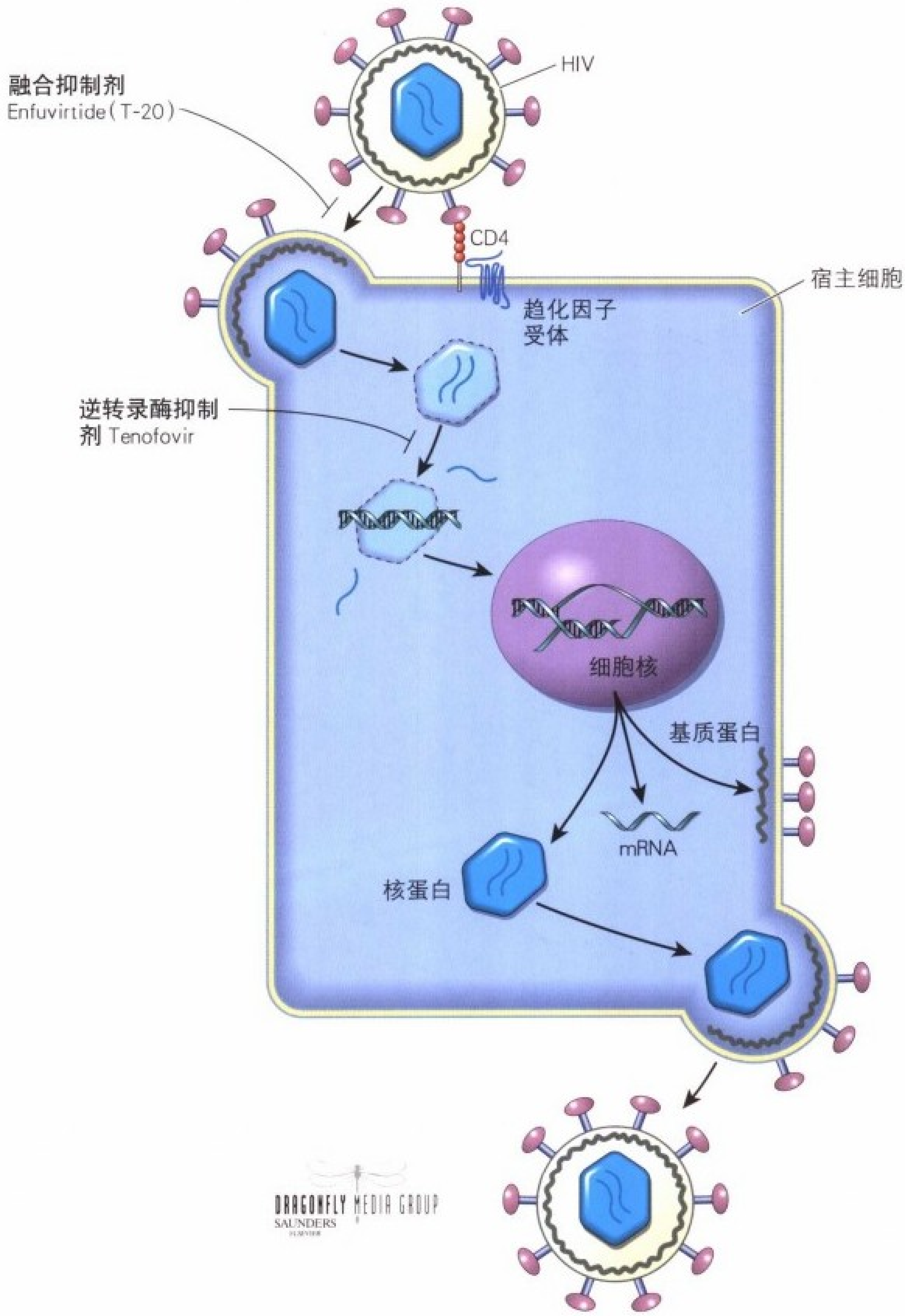


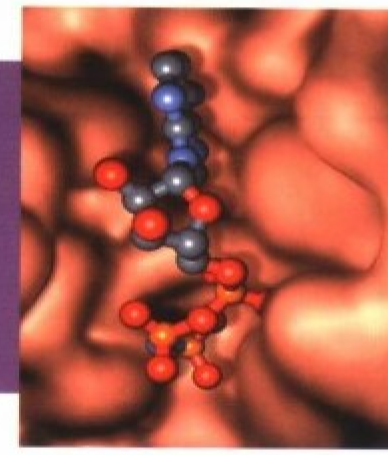
图 10-37　其他用于 AIDS 的抗逆转录病毒药：Tenofovir 和 T-20

Tenofovir 是一种核苷酸类似物，与 NRTI 相似，抑制逆转录酶和阻止 DNA 病毒复制。与 NRTI 不同，它并不需要细胞内磷酸化成为活性形式；其作用迅速，是酶的强效抑制剂。其对抗大部分具 NRTI 抵抗的 HIV 株，是接受过治疗患者的后备药。胃肠道不良反应常见；肾功能衰竭范康尼(Fanconi)综合征是较严重的反应。T-20 是一种可阻止病毒与 $CD4^+$ 细胞膜融合的多肽，可用于治疗中的 HIV 感染患者，这些患者尽管已进行抗病毒治疗但仍有 HIV 复制。最常见的不良反应是注射局部反应和(临床实验中)细菌性肺炎。因为价格昂贵，剂量不定及不良反应，Enfuvirtide 作为高期望患者的后备药，这些患者在先前的治疗方案失败且很少有选择机会。两种药物均可与其他抗病毒药物联合应用。

（张丹参 译　杜冠华 校）

第十一章

药物在肿瘤疾病中的应用



概述

化疗最初的目的并不像现在是针对于临床治疗，而是作为化学武器被使用，第一个抗癌药（氮芥类）即产生于第一次世界大战。研究者在发现了芥子气的骨髓抑制效应数 10 年后，其使用目的发生了变化。最初的目的是延缓肿瘤的生长速度，而现在研究者更注重病人的生活质量，症状缓解，有时甚至是完全治愈。大多数抗癌药，尤其是老药，不能识别正常和异常细胞，影响到整个组织细胞的增殖，包括骨髓、口腔和胃肠粘膜以及毛囊等部位。所以此类药绝大多数可引起恶心、呕吐、口腔炎、脱发和骨髓抑制。新型抗癌药的设计更具有选择性和针对靶点结构，只作用于癌细胞，因此不仅治疗效果更好，而且又注重安全性。

化疗的药理学原理主要基于细胞的生物学理论，尤其是细胞分裂。抗癌药通过靶点事件引起细胞毒性，如发生在细胞周期——G_0、G_1、S、G_2 和 M 期的 DNA 合成。一般根据抗癌药作用于细胞周期的效应或其他的作用机制特点对它们进行分类。

抗代谢药（叶酸、嘌呤、腺苷和嘧啶类似物，取代脲）一般通过与正常代谢产物竞争或替代他们而发挥作用，这类药在结构上与 DNA 和 RNA 合成所需要的天然代谢产物相似。抗代谢药一般都特异性的作用于细胞周期，在 S 期内发挥作用，从而有效地抑制肿瘤的快速生长。

烷化剂（氮芥、亚硝基脲、以及铂类化合物）与细胞的亲核基团结合后，引起 DNA、RNA 和蛋白的烷基化。此类药是最有效的细胞快速分裂抑制剂，但不是特异性地作用于细胞周期。

众所周知，源自植物的纺锤体抑制剂类药——微管抑制剂，由于能够干扰纺锤体的有丝分裂，所以具有细胞毒性。纺锤体由染色质和微管组成，负责完成细胞有丝分裂中期。此类药包括长春新碱、长春碱和长春瑞滨。

类固醇激素主要对乳腺癌、子宫癌、卵巢癌和前列腺癌等 4 种癌症的发展产生影响。根据肿瘤对雌激素的反应性，以及肿瘤生长所涉及的主要激素对乳腺癌分类和治疗，激素反应阳性的肿瘤一般用雌激素拮抗剂和芳香酶抑制剂治疗；前列腺癌基本的治疗方法包括给予促性腺素释放激素类似物［作用于黄体化激素 (LH) 和促滤泡激素 (FSH)］，以达到药物上的雄激素去除或外科摘除性腺的效果。抗雄激素药也可以用于治疗前列腺癌，通过作用于前列腺、下丘脑和垂体后叶素等所有靶组织细胞质的雄激素受体，阻滞雄激素发挥作用，无论激素是来源于睾丸还是肾上腺，其作用都可以被这类药物所拮抗。

基于抗体的治疗目的是选择性的针对肿瘤靶细胞，同时绕过正常细胞，这样就可以做到发挥最大的效应，而将毒性降到最小。单克隆抗体属于合成蛋白，能够将免疫细胞吸引到肿瘤组织，或者输送细胞毒素到肿瘤组织而不激活免疫系统。非共轭抗体可以激活免疫系统，对抗恶性组织细胞，激发细胞凋亡，或者干扰癌细胞的生长因子信号。共轭抗体被附着在放射性颗粒或免疫毒素上充当“导弹”，将细胞毒素直接地传递到肿瘤组织。

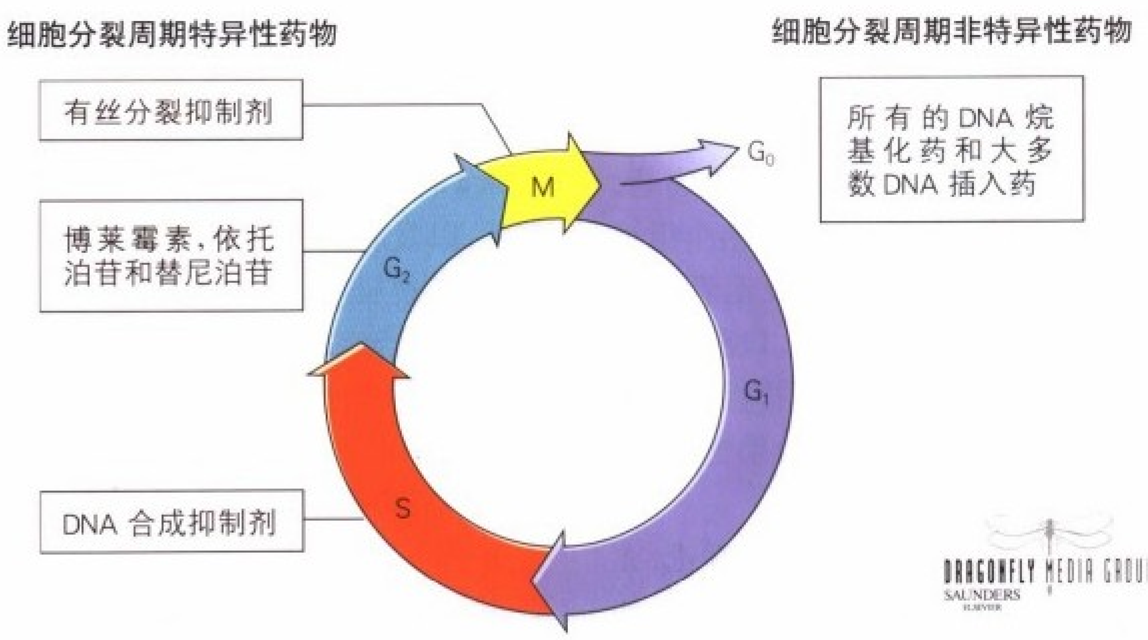


图 11-1　细胞分裂周期

正常细胞和癌细胞都通过细胞分裂周期而复制，一个细胞分裂周期被分为 G_0、G_1、S、G_2 和 M（有丝分裂）5 个期。在有丝分裂后的 G_1 期，细胞会产生许多 DNA 合成所需要的酶。在 G_0 期，细胞处于静息状态，但仍有生命，能够进入细胞分裂。在 S 期内，双链 DNA 准备进行细胞分裂。在有丝分裂前的 G_2 期，有额外的蛋白和 RNA 合成，抗癌药引起的细胞毒性就发生在这一期。仅在特定的分裂期破坏细胞的药物属于细胞分裂周期特异性药，细胞分裂周期非特异性药对细胞的破坏不局限在特定的期。化疗可以有效的抑制肿瘤细胞的复制。而细胞分裂周期非特异性药物，可以用于那些几乎没有细胞复制的肿瘤。化疗的给药途径有静脉、口服、肌内、皮下，药团注射、短时灌流或持续灌流。

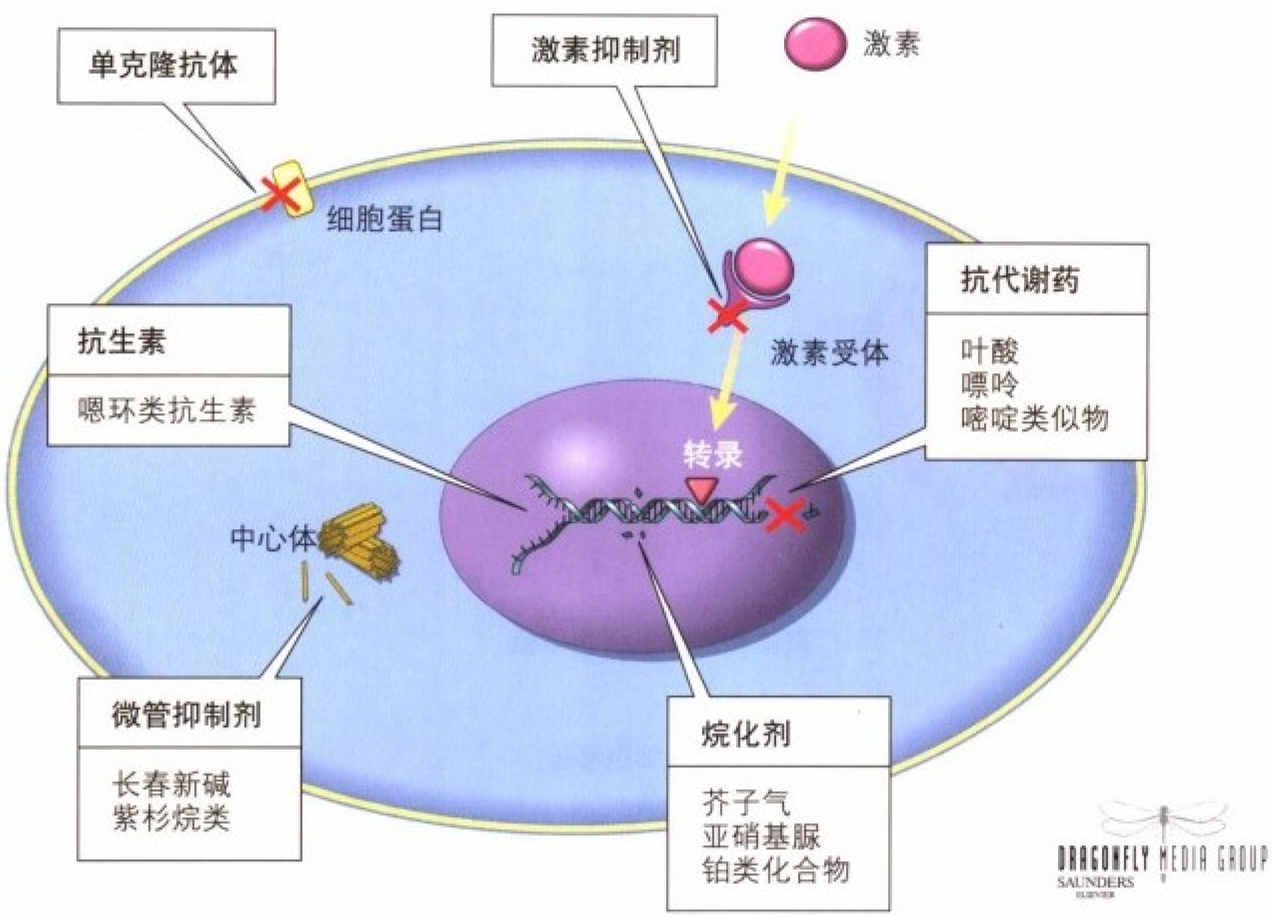
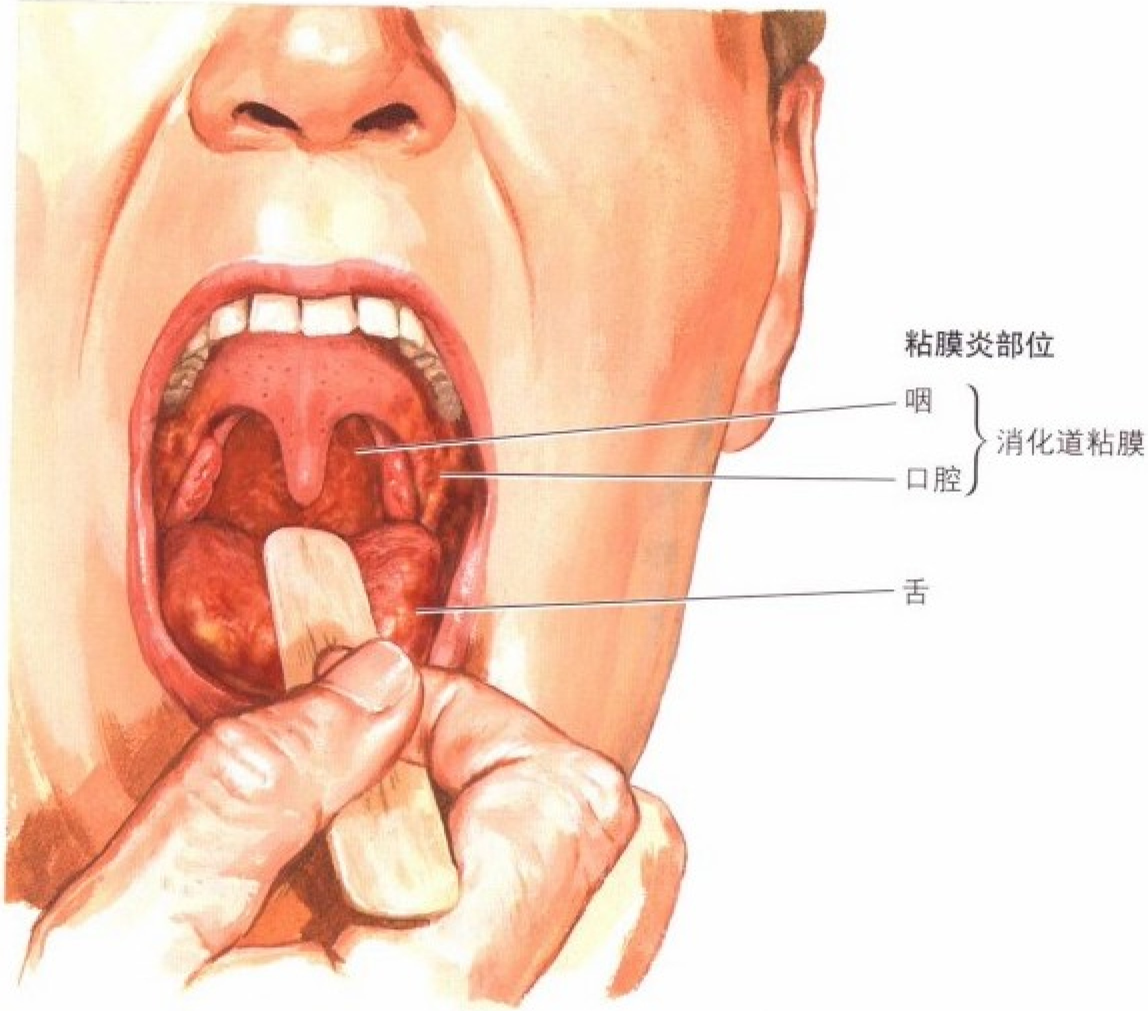
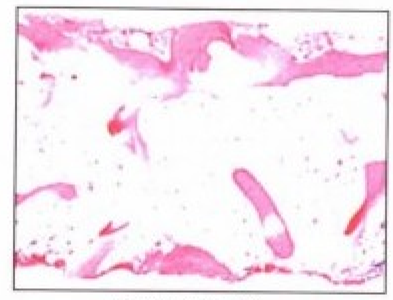
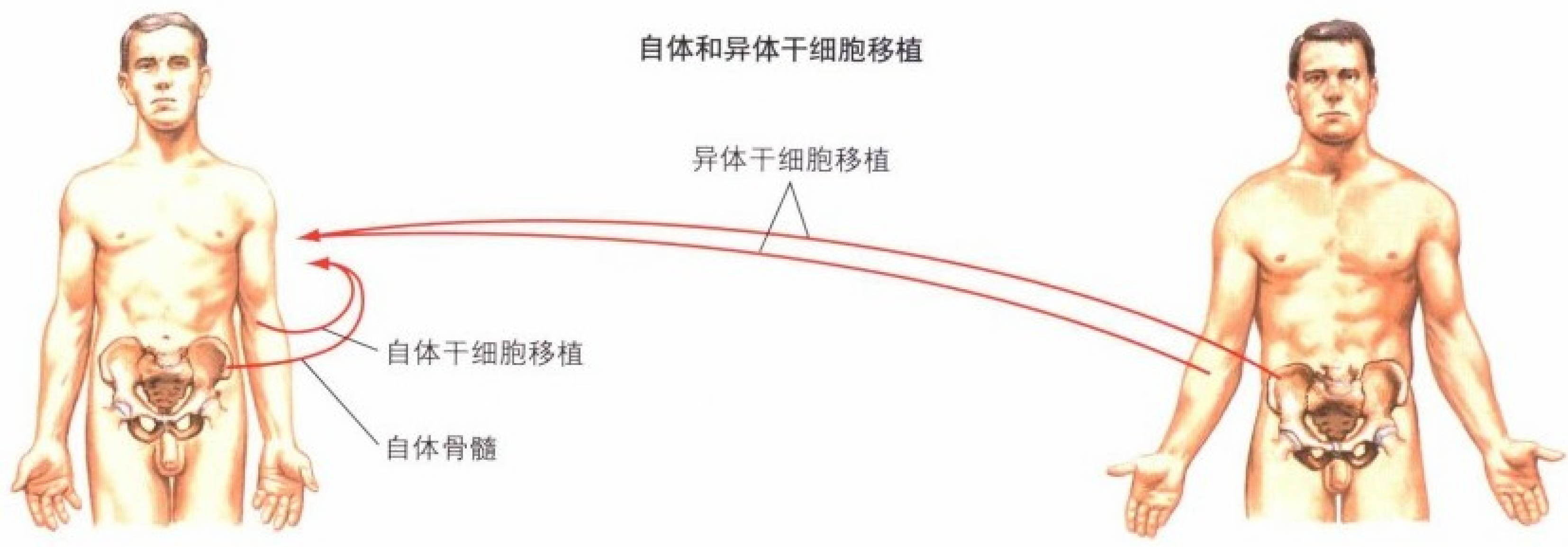


图 11-2　联合化疗

除了极少数恶性血液病，大多数肿瘤对单一治疗仅表现为部分和短暂的效果。联合化疗可以起到比较高且持久的治疗效果，如减小非均质瘤细胞的范围，防止或降低了肿瘤的耐药性，使瘤细胞最大程度的死亡（药物剂量相关的瘤细胞死亡数量检测）。所以，联合化疗已经成为绝大多数恶性肿瘤的常规治疗方法。选择治疗药物的方案一般遵从以下原则：只有那些已经被证实单独使用时，对特殊类型肿瘤有疗效的药物才能够被选择。治疗方案所包含的所有药物之间都应该有不同的作用机制（包括附加的或相互作用的效果）。为了最低程度地减小病人不可接受的副作用，药物之间不能出现相互重叠的副作用。为了使疗效更佳，耐药性更低，应该使用最佳剂量和疗程。



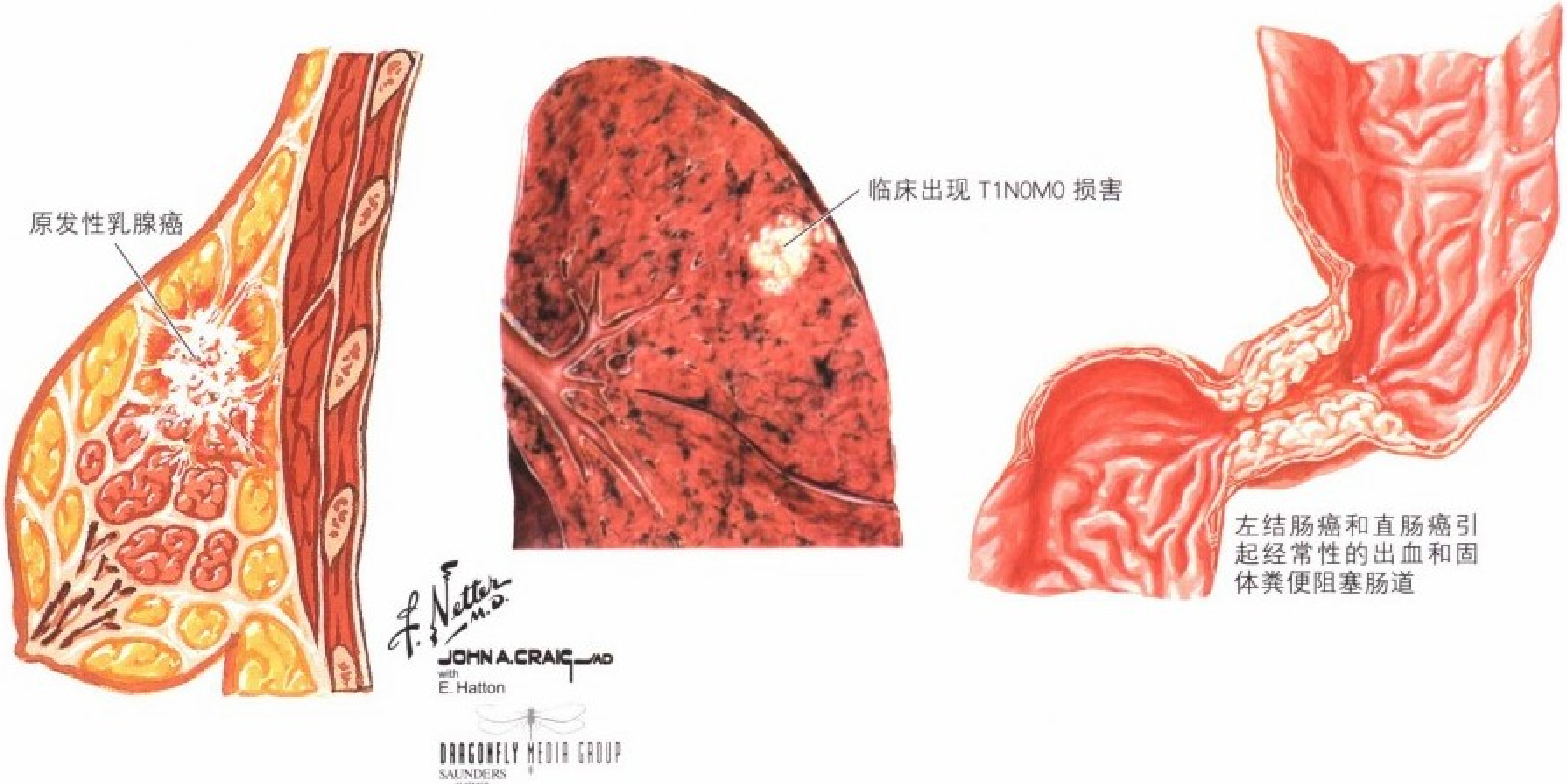

亚细胞骨髓



自体移植即干细胞来源于病人本身(在相同时间,病人既是供体又是受体)。当干细胞来源于其他组织相容性供体时,我们称之为异体干细胞移植

图 11-3　化疗的不良反应

大多数化疗药,特别是一些老药,对正常和异常细胞的杀伤没有选择性,这样就会影响所有组织的细胞增殖,包括骨髓、口腔和胃肠粘膜、毛囊等。这种现象表明,治疗过程中出现的副作用与药物的非选择性相关。进一步说明大多数药物能够引起恶心、呕吐、口腔炎、脱发,以及骨髓抑制。虽然大多数不良反应是一过性的,但那些肯定的心脏、肺脏和膀胱毒性却无法消除。一些支持治疗可以减小不良反应,如针对恶心和呕吐的止吐药,针对贫血和嗜中性白血球减少的升红细胞药和血红蛋白集落刺激因子,针对过敏反应的抗组胺药和皮质类固醇类药,还有一些蛋白保护药,如针对器官毒性的 2-巯乙基磺酸钠盐和有机硫代磷酸盐等。化疗前骨髓抑制未出现时抽取病人骨髓,治疗后再回输病人是一个比较重要的措施。



叶酸类似物

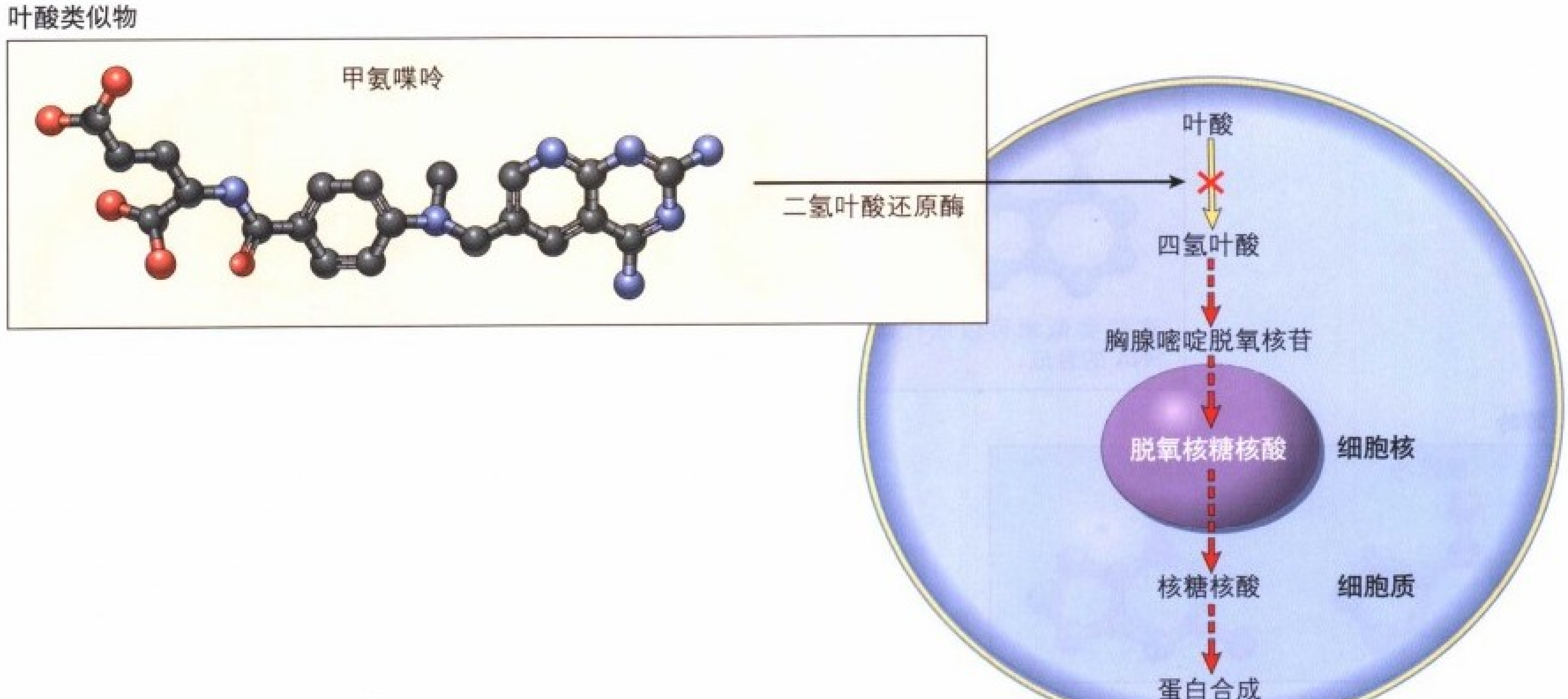


图 11-4　叶酸类似物:甲氨蝶呤

甲氨蝶呤是研究最早和最多的抗癌药物之一,其结构与叶酸相关,是叶酸的拮抗剂:它抑制二氢叶酸还原酶(该酶将叶酸转换为有活性的四氢叶酸)的活性。叶酸失活后将会导致维持细胞功能所必需的胸腺嘧啶脱氧核苷、其它细胞骨架(如 RNA、DNA、蛋白)合成减少。最终导致细胞死亡。甲氨蝶呤可以用于不同的肿瘤——如结直肠癌,血癌(白血病,淋巴瘤),以及乳腺、肺、头、颈和卵巢癌。

一般该药引起的毒性决定于给药的剂量:包括骨髓抑制、红斑、口腔炎、脱发、恶心、呕吐、腹泻。肝脏毒性、肾功能衰竭、以及神经毒性都是一些比较严重的不良反应。甲氨蝶呤引起的毒性对叶酸没有影响;甲酰四氢叶酸旁路可以替代甲氨蝶呤拮抗的二氢叶酸还原酶,从而补充叶酸的储存,防止中性粒细胞减少症和粘膜炎症的发生,但该旁路不能保护甲酰蝶呤引起的器官毒性。

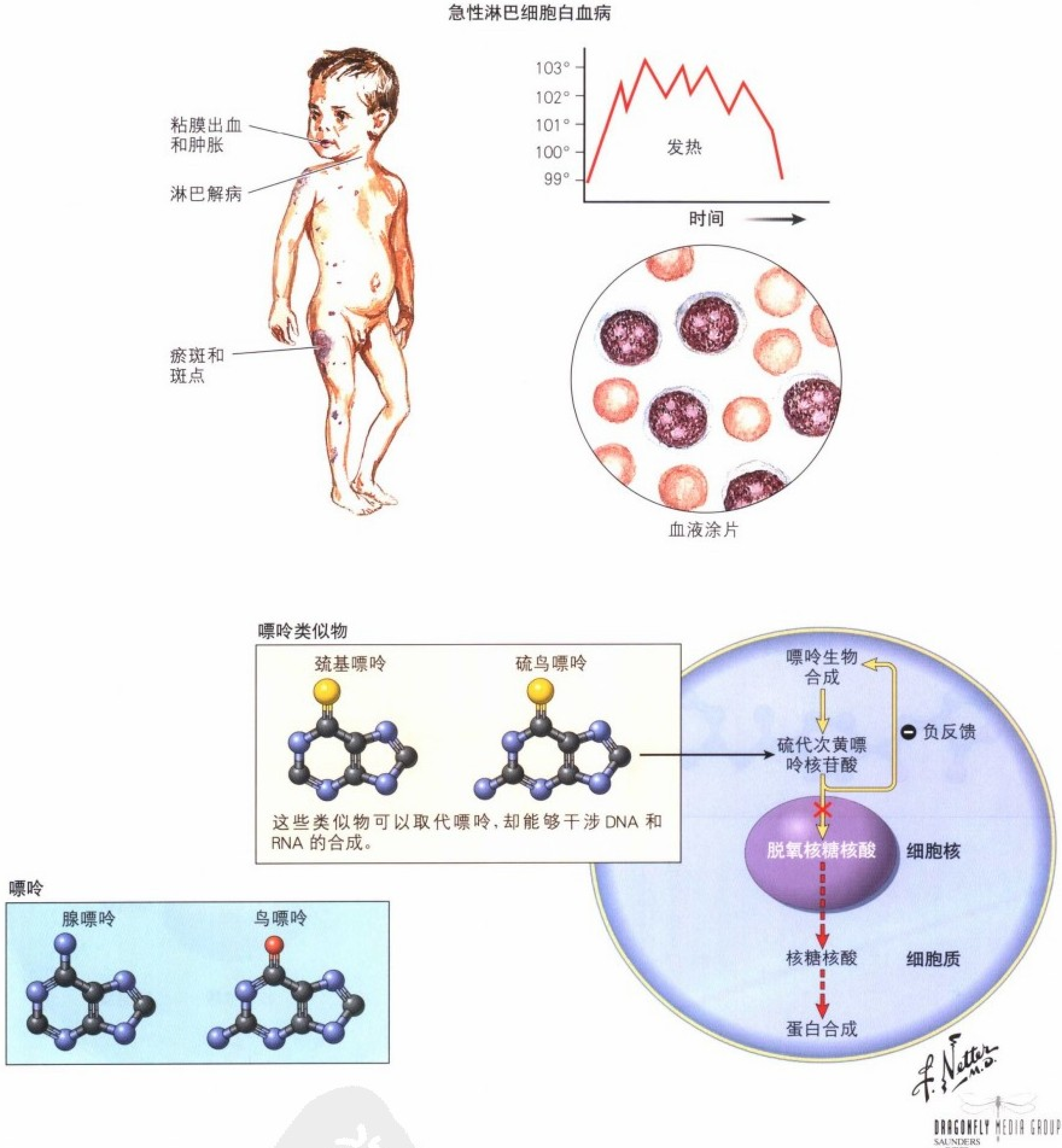
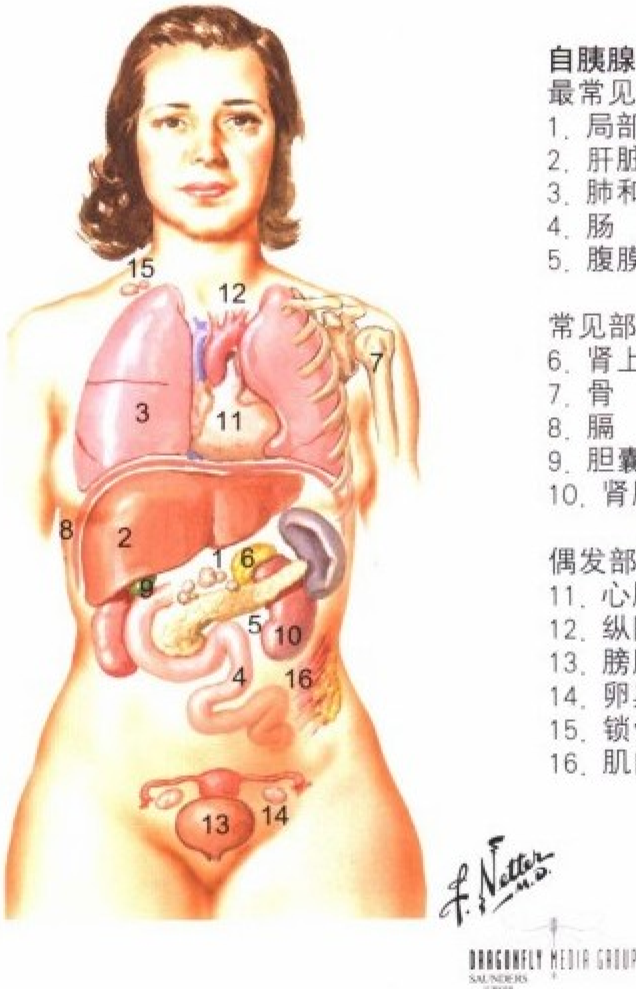


图 11-5　嘌呤类似物：巯基嘌呤和硫鸟嘌呤

巯基嘌呤（6-巯基嘌呤）是一种次黄嘌呤和鸟嘌呤类似物，它是一种前体药物，在细胞内转化为有活性的核苷代谢物。硫代次黄嘌呤核苷酸在细胞内的代谢主要是干扰 DNA 和 RNA 生物合成所需要的代谢反应。这种代谢也同时抑制嘌呤生物合成，或转换为另一种能够引起负反馈抑制核苷酸的第一步反应。6-巯基嘌呤主要用于治疗急性淋巴细胞白血病（淋巴细胞，成淋巴细胞）。不良反应包括剂量依赖性的骨髓抑制、腹泻、高色素沉着、高尿酸血症、以及肝脏毒性（在特定剂量合用阿霉素时易出现）。口服 6-巯基嘌呤合用别嘌呤醇时会使毒性增加。6-硫鸟嘌呤也是一种嘌呤类似物，它的结构和功能与 6-巯基嘌呤相似。这两种药有相同的效果和毒性。但与 6-巯基嘌呤的不同的是，6-硫鸟嘌呤合用别嘌呤醇不会引起毒性增加。



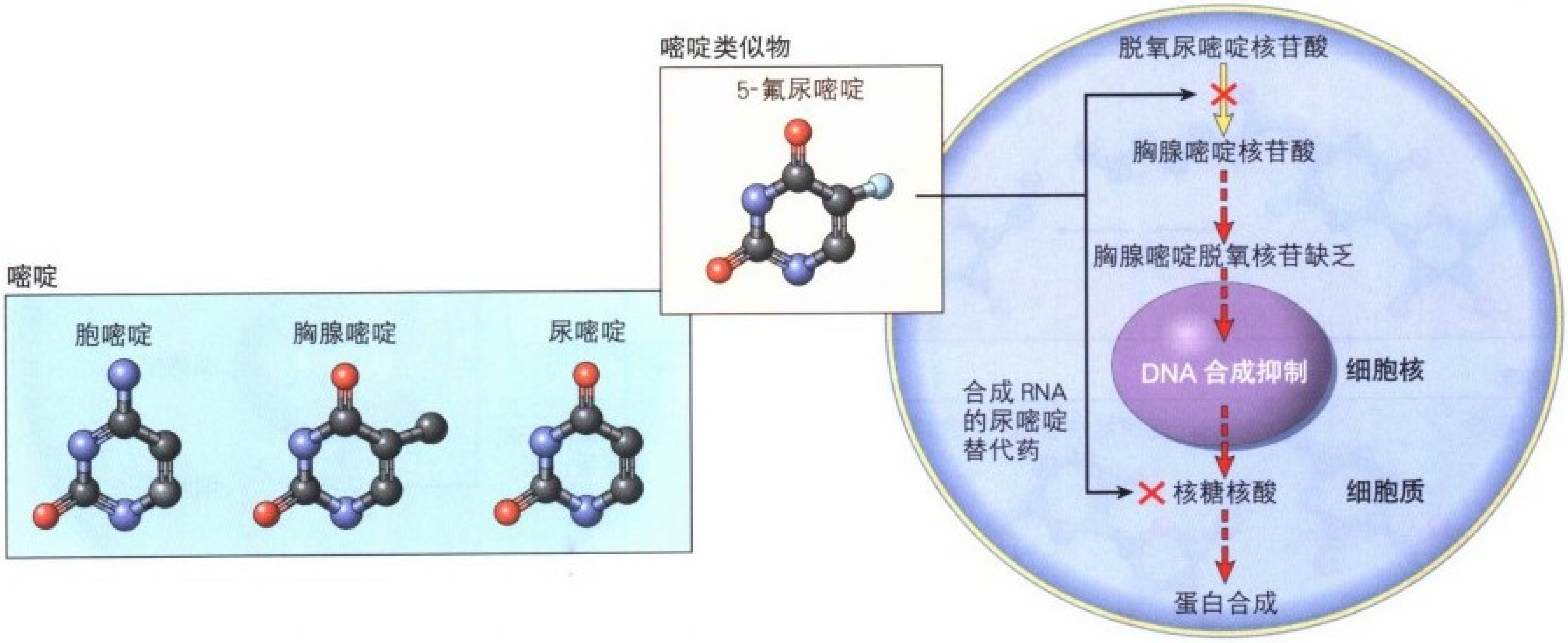
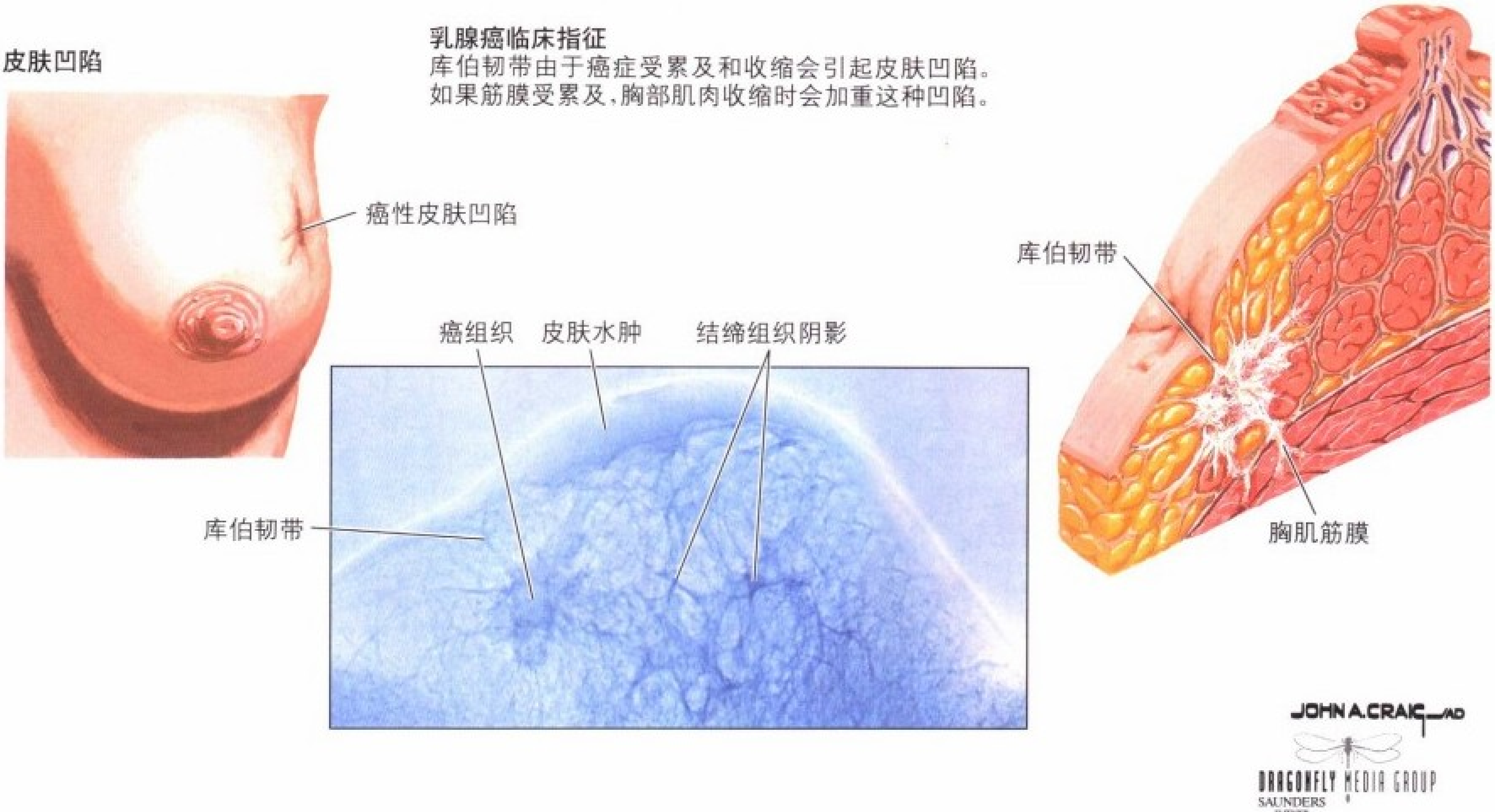


图 11-6 嘧啶类似物:5-氟尿嘧啶

5-氟尿嘧啶(5-FU)是一个无活性的前体药物,当它在体内转换为有活性的代谢物后,抑制脱氧尿嘧啶核苷酸转化为胸腺嘧啶核苷酸的甲基化过程,从而导致胸腺嘧啶的缺乏,胸腺嘧啶是组成 DNA 的核苷之一。5-FU 通过整合到核酸链而抑制 RNA 的合成。该药常用于治疗结肠、直肠、乳腺、胃和胰腺等部位的实体癌瘤。5-FU 口服很难吸收,而且能够引起严重的胃肠道(GI)毒性,所以常通过静脉、肝内或特定的局部方式给药。血液恶液质、特殊的白细胞减少症等是最常见的副作用;其它的还有口腔炎和腹泻(在一些特定的病人会比较严重)、手足综合征(刺痛、红斑、手掌和脚掌肿胀)、心脏毒性(胸痛和闷、呼吸困难、心源性休克)等。脱发不常见,恶心和呕吐症状通常比较轻。



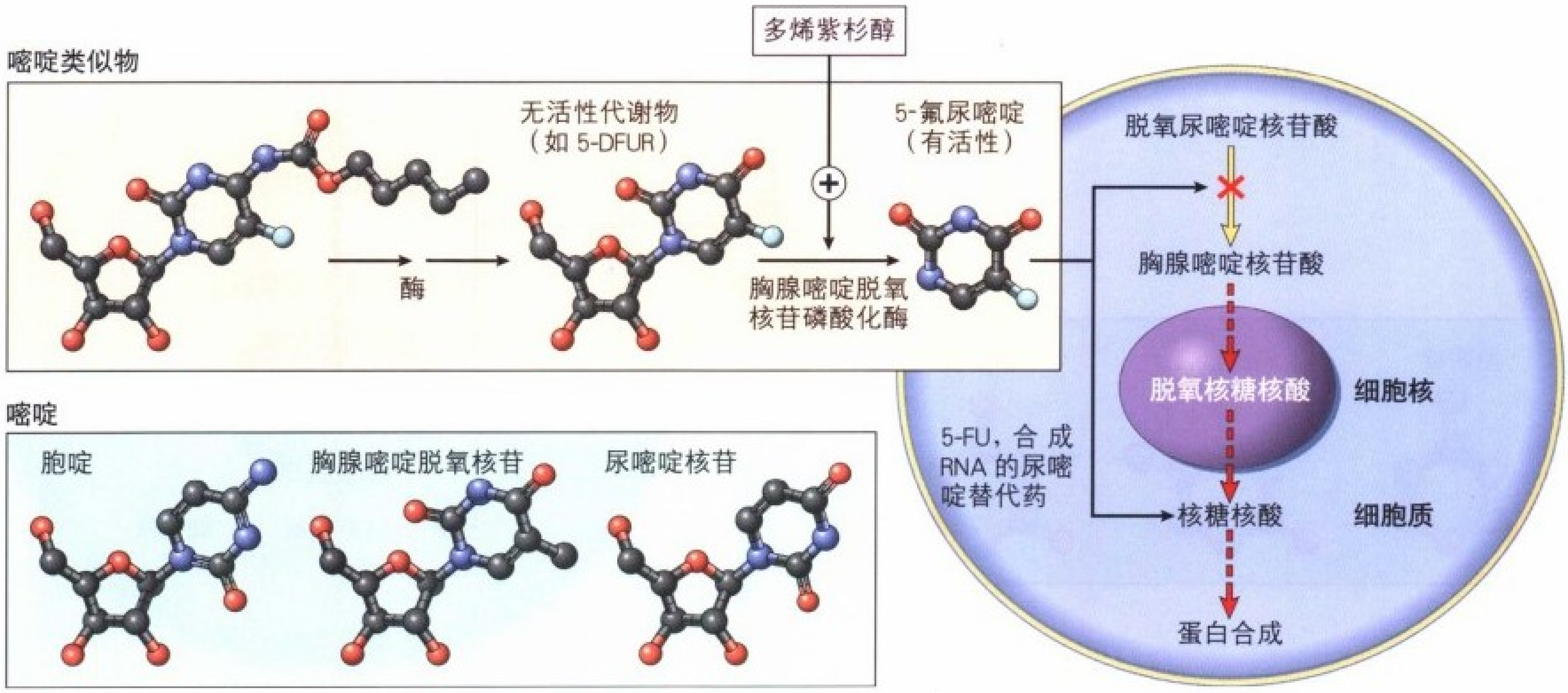
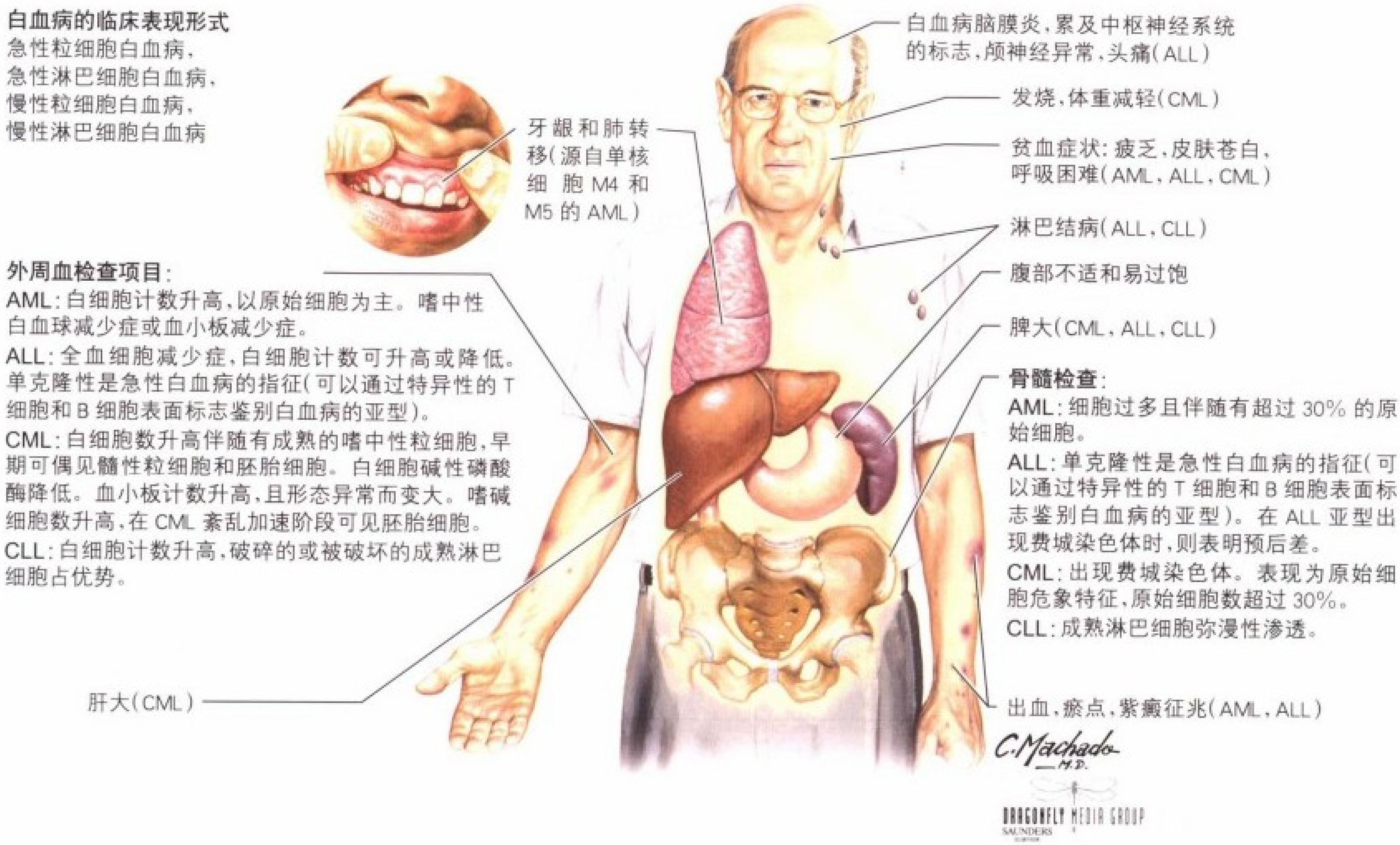


图 11-7　嘧啶类似物：卡培他滨

卡培他滨是有抗肿瘤活性的口服抗癌药，它是一种氟嘧啶氨基硝酸盐，在酶的作用下转化为无活性中间体。当该中间体到达肿瘤组织后，会被胸腺嘧啶脱氧核苷磷酸化酶转化为有活性的 5-FU，这种磷酸化酶在癌组织有很高的表达水平，而在正常组织则表达水平很低。卡培他滨通常与多烯紫杉醇联合用于治疗转移性乳腺癌，以及先前应用可耐受剂量的蒽环类抗生素治疗而没有效果的病人。卡培他滨也被认为是扩散性结肠直肠癌的一线治疗药。该药具有选择性肿瘤激活作用，所以常见的药物依赖性副作用（例如脱发，骨髓抑制）可以被降低到最小。它最常见的副作用包括腹泻、恶心、呕吐、疲乏、口腔炎和手足综合征。与药物相关的潜在的危险包括严重腹泻，3 级或 4 级中性粒细胞减少症，血小板减少症和血红蛋白水平降低。



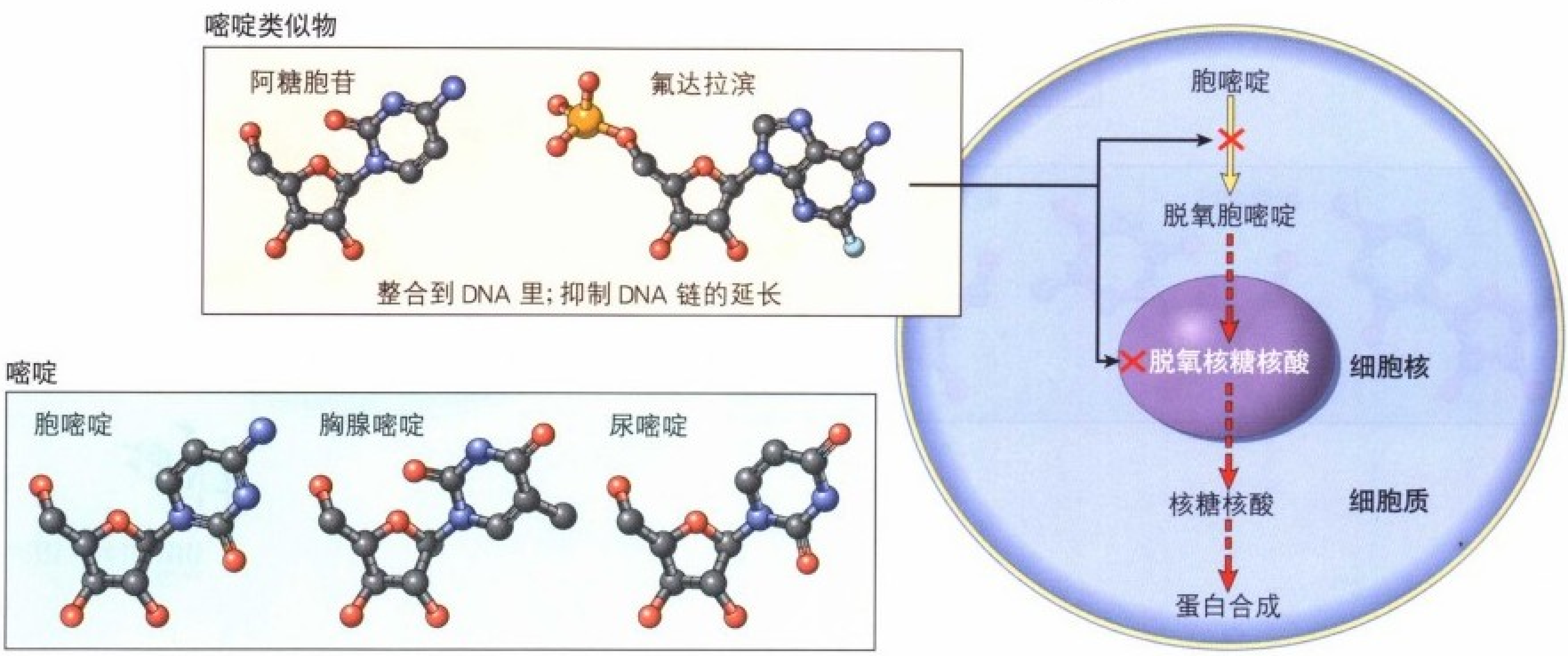


图 11-8 嘧啶类似物：阿糖胞苷和氟达拉滨

阿糖胞苷是一种嘧啶拮抗剂，主要是抑制胞嘧啶向脱氧胞嘧啶转化，从而干涉 DNA 的合成。也可能是整合到 DNA 链里，终止链的延伸。该药主要用于血液系统恶性疾病——慢性淋巴细胞白血病、成淋巴细胞性白血病、急性淋巴和非淋巴细胞白血病。阿糖胞苷与其他药物合用具有协同作用，包括烷化剂、硫代嘌呤、嗯环类抗生素。虽然氟达拉滨属于嘌呤类似物，但它的药理学作用类似于阿糖胞苷。该药对慢性淋巴细胞性白血病，NHL，以及急性白血病有效。它们主要的毒性反应是引起嗜中性白血球减少的骨髓抑制。其它与阿糖胞苷相关的副作用包括神经系统疾病、脱发、胃肠不良应激、肝毒性、超敏性和角膜毒性；与氟达拉滨相关的副作用包括严重的神经毒性、胃肠反应、口腔炎、皮疹和幻觉。

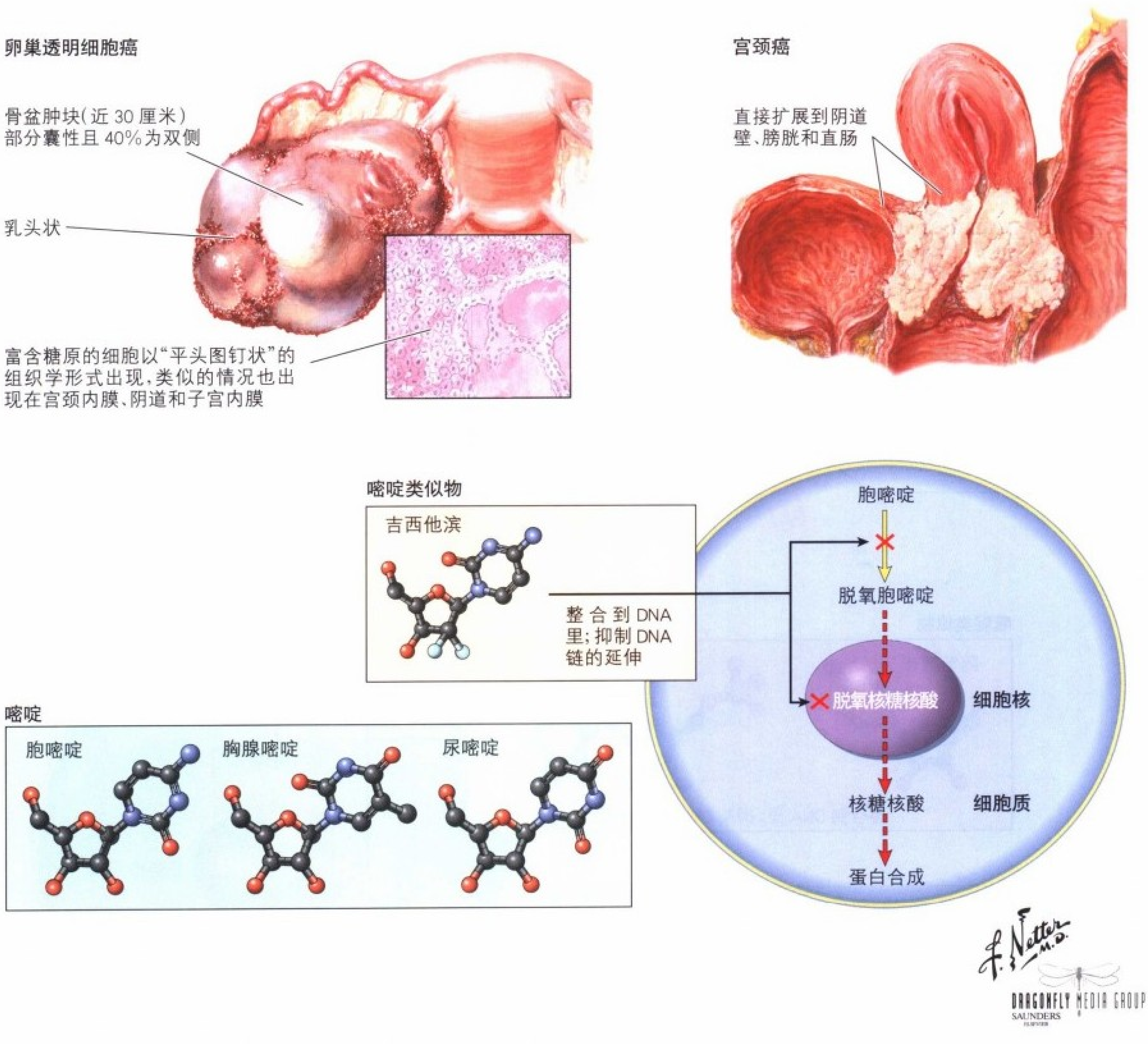


图 11-9　嘧啶类似物:吉西他滨

吉西他滨在结构和药理学性质上均类似于阿糖胞苷。它们之间的主要不同在于吉西他滨的半衰期较阿糖胞苷长,在组织中的浓度较阿糖胞苷高。吉西他滨是专门由阿糖胞苷改造而来以扩大它的适应症,应用于非血液系统恶性疾病,包括胰腺癌、非小细胞肺癌、晚期乳腺癌、卵巢癌和宫颈癌。该药同时也是卡伯氏肉瘤的二线用药。常见的副作用包括骨髓抑制(剂量限制)、流感样综合征(偶尔剂量限制)、疲乏、发热、四肢浮肿、蛋白尿、皮肤反应(射线敏感的效应)和胃肠反应。该药也可引起成人呼吸窘迫综合征和心功能紊乱(心肌梗死、慢性心衰和房颤)。



黑色素瘤



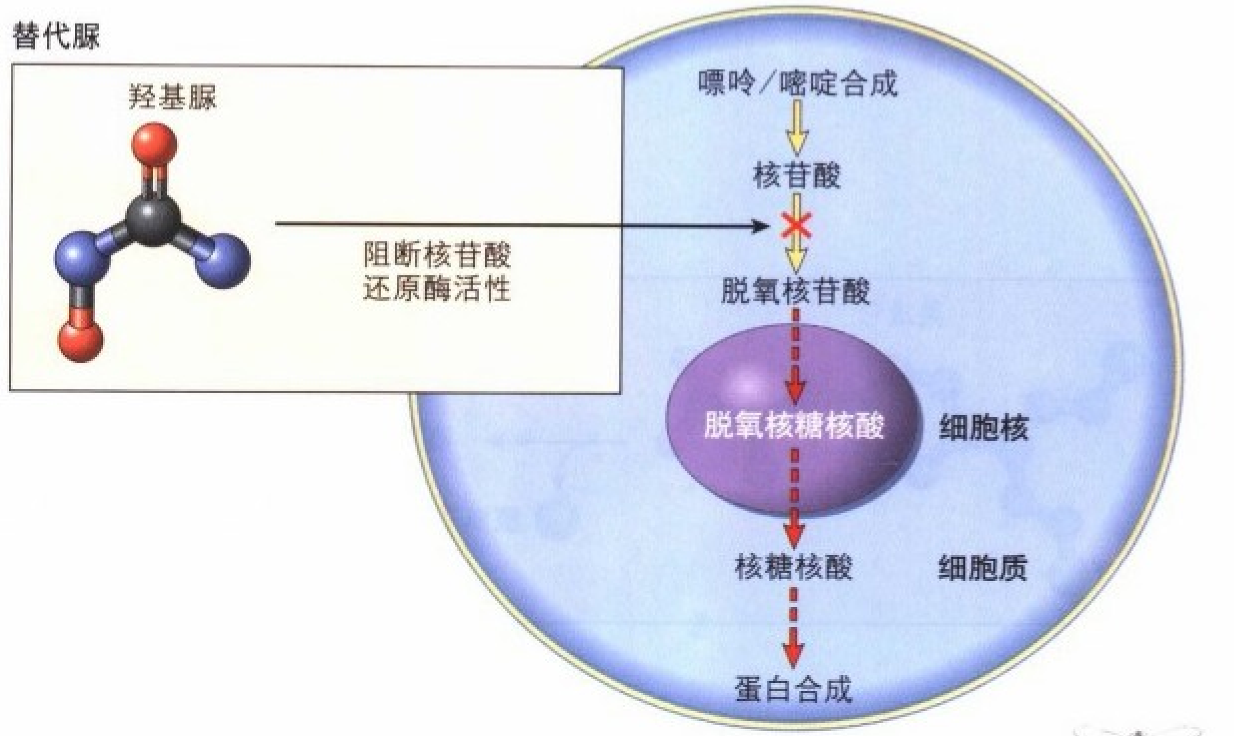
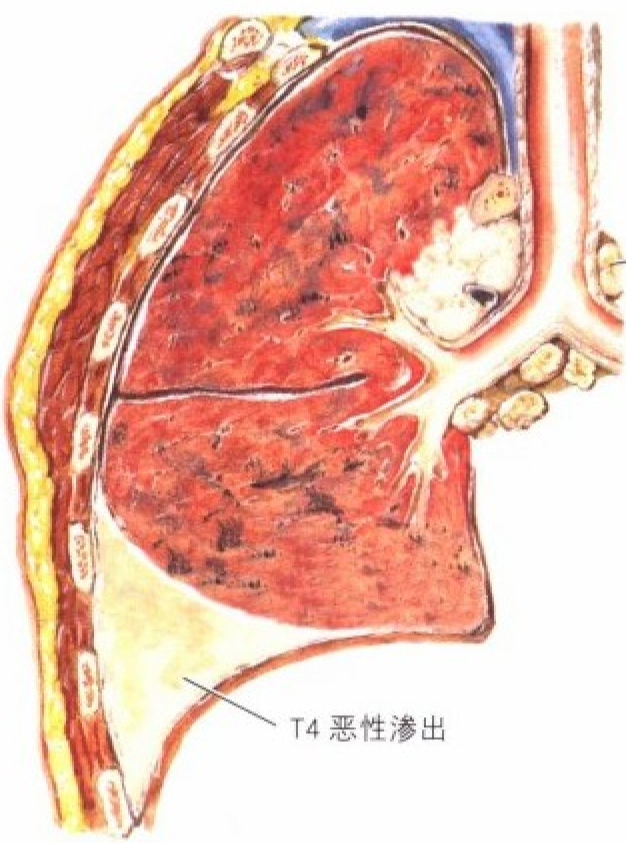


图 11-10　替代脲:羟基脲

羟基脲通过抑制核苷酸还原酶活性而阻滞 DNA 转化;它不影响 RNA 或细胞蛋白。羟基脲在 G_1 到 S 期间引起细胞静息,此期为对放疗最敏感的时期,所以羟基脲化疗合并放疗时会引起协同毒性。羟基脲常用于治疗肿瘤,包括黑色素瘤、慢性粒细胞白血病以及不宜手术的卵巢癌。原始细胞危象(晚期疾病,在骨髓和血液非成熟、异常白细胞数很高)的慢性粒细胞白血病可口服该药。羟基脲也可用于头颈部表皮癌放疗的辅助治疗。骨髓抑制(白细胞减少)是最常见的不良反应。也可发生恶心、呕吐、腹泻、便秘和粘膜炎等不良反应。严重且致命的肝炎以及继发性白血病也与服用该药有关。



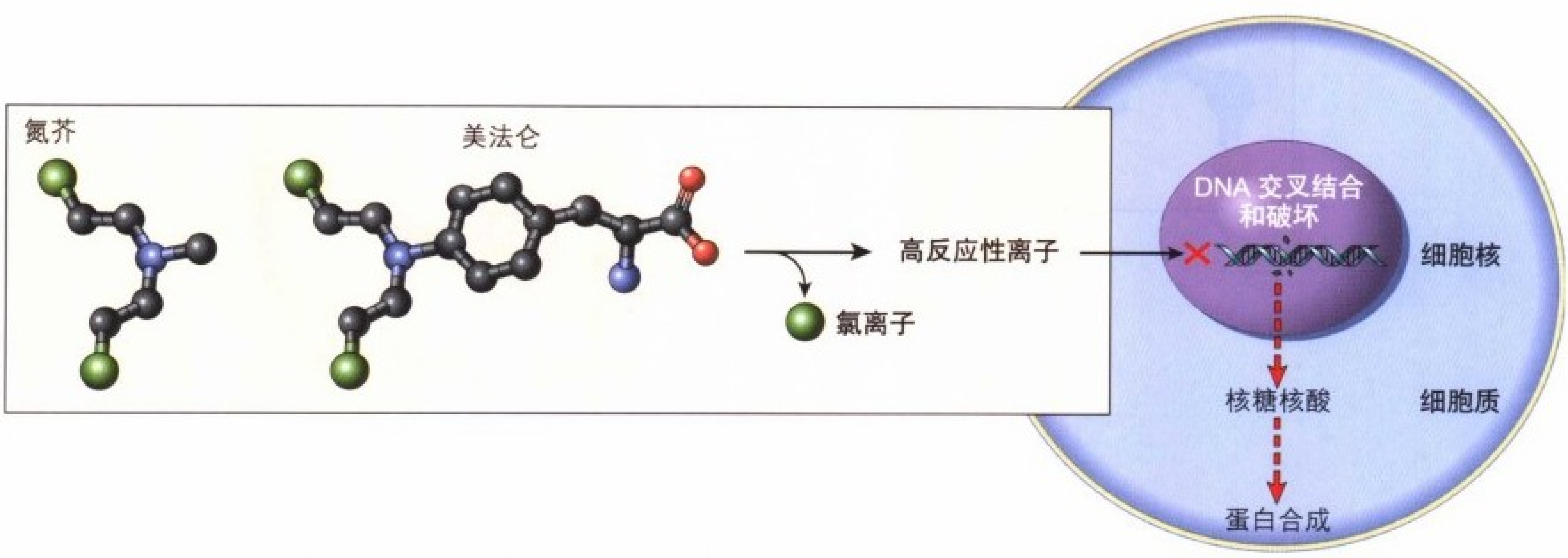


图 11-11 氮芥类:氮芥和美法仑

氮芥最初是被用作化学武器,而后逐渐被应用到医学,用于治疗霍奇金病、霉菌真菌感染、恶性胸膜渗出。这种烷化剂通过释放氯离子来形成高反应性的离子。在组织中,这种离子形式可以烷基化 DNA 上鸟嘌呤残基的氮原子,从而引起 DNA 链交叉结合,导致 DNA 变异,或破坏,或者两者均存在。处于增殖期的细胞,特别是细胞周期处于 G_1 期和 S 期的细胞,绝大多数都对该药敏感。烷化剂的使用受该类药能够引起发泡剂样毒性的限制,这种毒性的表现形式有恶心、呕吐、皮疹、耳毒性、神经毒性和严重的骨髓抑制。美法仑在药理作用上与氮芥相似,但是主要用于减轻多发性骨髓瘤和不能手术的卵巢上皮癌。白细胞减少和血小板减少是其主要的不良反应;其它的副作用包括肺渗出和纤维化、恶心和呕吐、闭经、脱发、不育和粘膜炎。

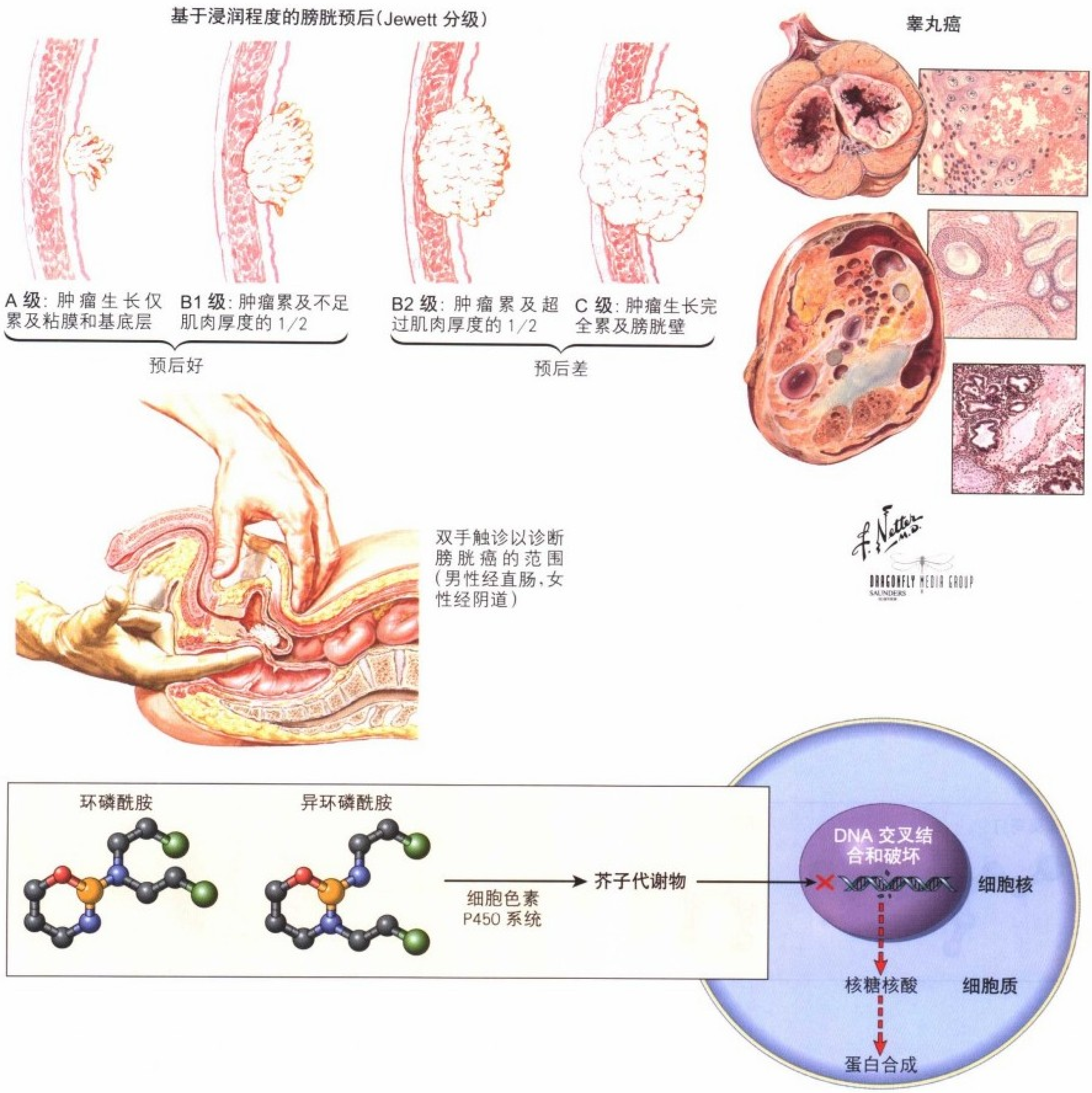
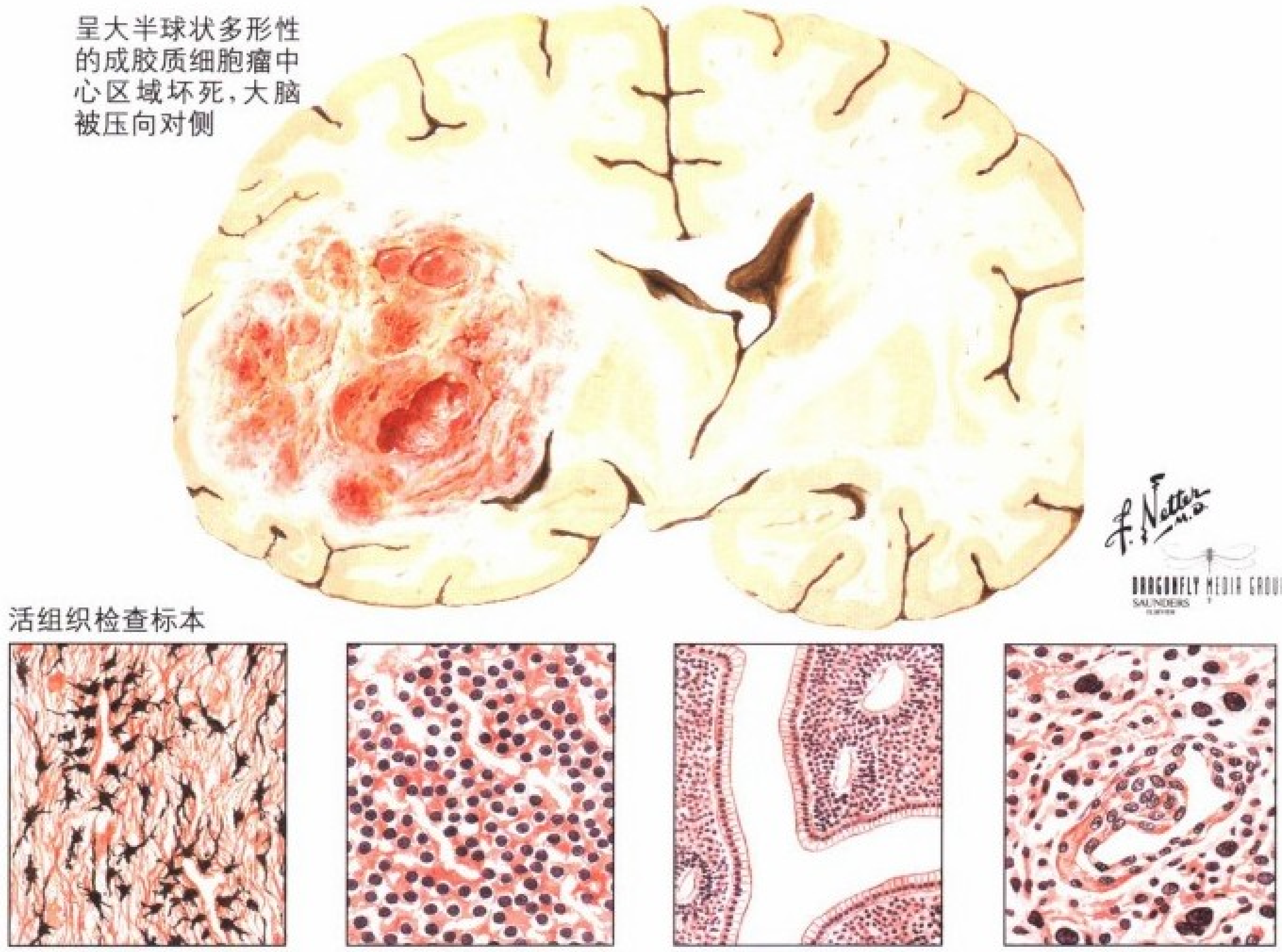


图 11-12　环磷酰胺和异环磷酰胺

环磷酰胺和异环磷酰胺在药理学作用上均涉及到氮芥。这些药物被细胞色素 P450 系统转化为有活性芥子代谢物,充当烷化剂作用在 DNA 上形成交叉结合。环磷酰胺被广泛用于各种癌症——结直肠癌和宫颈癌、Wilms 肿瘤、腺棘皮癌、乳腺和卵巢癌、白血病、淋巴瘤、成神经细胞瘤、眼癌、膀胱癌和软组织腺肉瘤。异环磷酰胺用于难治性睾丸癌、软组织腺肉瘤、淋巴瘤和头颈部癌、乳腺癌、肺癌、宫颈癌、卵巢癌。异环磷酰胺的治疗效果较差,但这两种药却有着相似的毒性作用,包括脱发、恶心和呕吐、腹泻、骨髓抑制和出血性膀胱炎(可导致膀胱纤维化)。水合作用和使用美司钠可预防出血性膀胱炎,美司钠可以使这些药物的有毒代谢产物失活。异环磷酰胺也能够引起神经毒性。



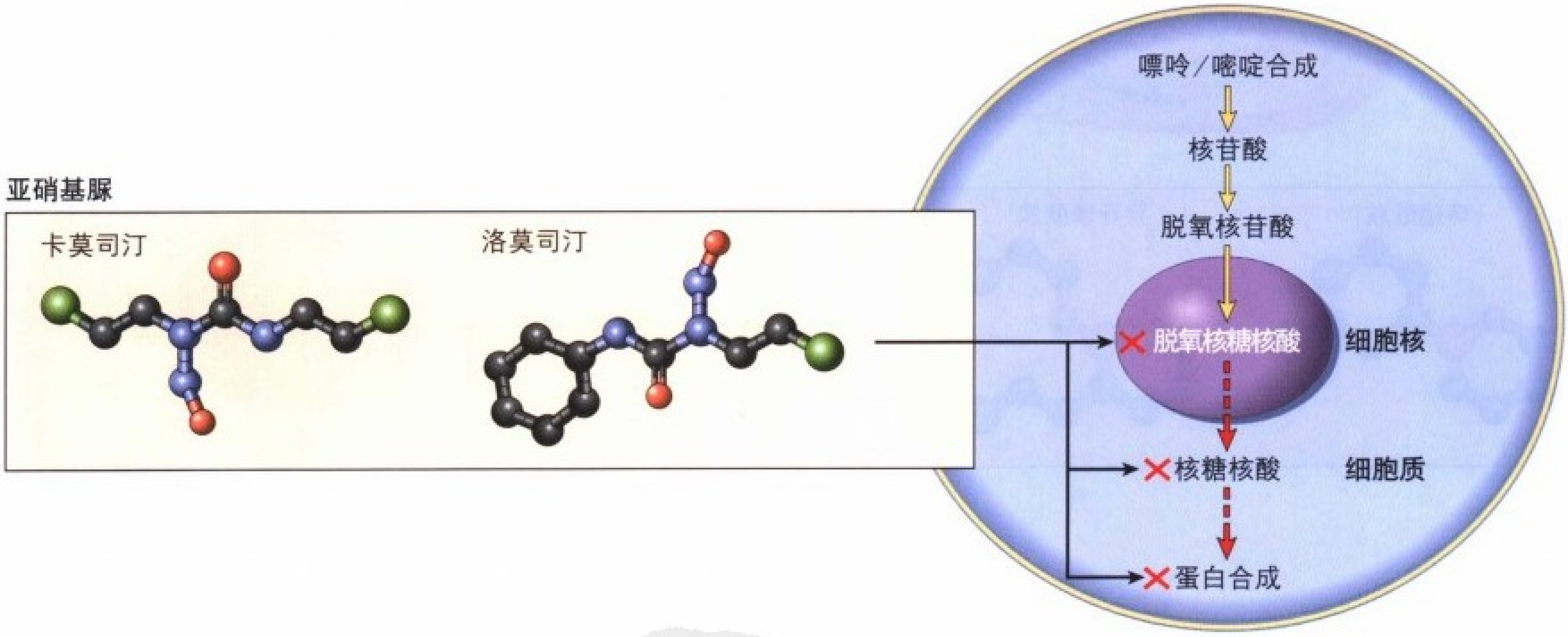


图 11-13　亚硝基脲：卡莫司汀和罗氮芥

卡莫司汀和罗氮芥两者都是亚硝基脲，亚硝基脲的细胞毒性是通过烷化 DNA 和 RNA，以及抑制蛋白合成起作用的。这两种药均具有较高的脂溶性，易通过血脑屏障，所以一般用于治疗脑部肿瘤。卡莫司汀输注，可用于首次诊断的高级胶质瘤和复发的成胶质细胞瘤多态形的手术和放疗辅助治疗，以延长生命。主要的不良反应包括骨髓抑制（迟发于使用卡莫司汀）、肺纤维化、恶心和呕吐（使用卡莫司汀时严重）以及肾脏毒性。癫痫发作和脑水肿是卡莫司汀输注最常见的不良反应。上述两种药之间一个主要的区别是给药途径不同：卡莫司汀是静脉用药，而罗氮芥是口服药。

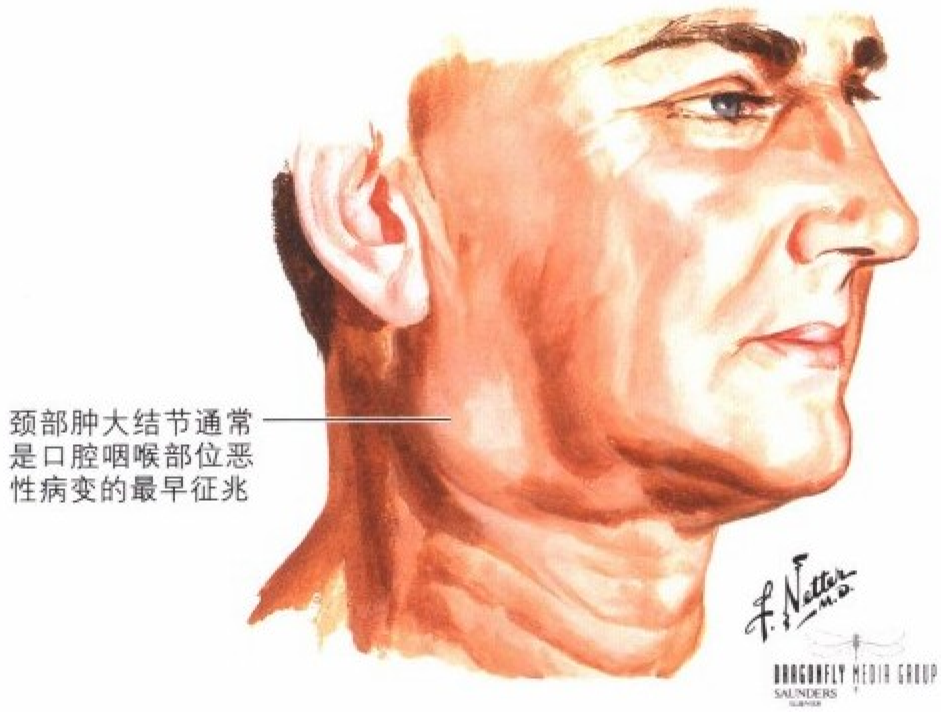
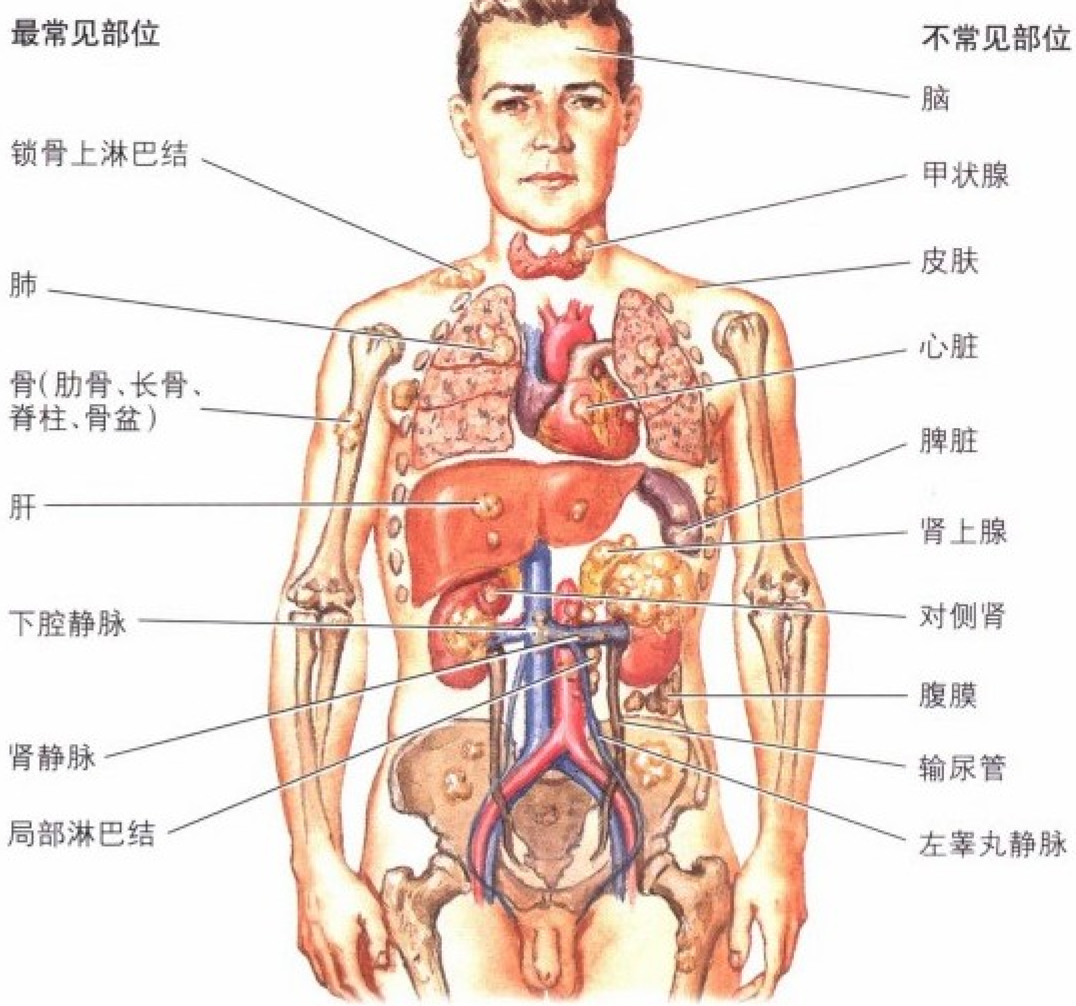


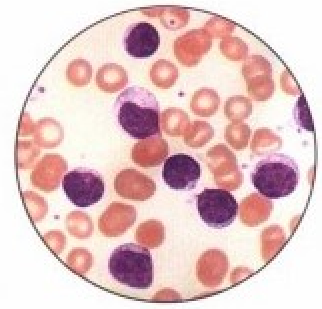


图 11-14 铂类化合物：顺铂、卡铂和奥沙利铂

铂类化合物充当烷化剂与鸟嘌呤上的氮原子形成共价结合，中断 DNA RNA 和蛋白的合成。顺铂主要用于实体瘤——肺癌、卵巢癌、头颈部癌症、睾丸癌和宫颈癌。不良反应包括神经毒性、耳毒性、胃肠反应以及肾毒性。卡铂是顺铂的类似物，具有与顺铂相似的活性，由于其低的催吐效应和低的肾毒性而被用于肾衰病人。草酸铂是最新的铂类药物，与其他铂类药相似但是使用方法独特：与 5-FU 联合应用治疗对 5-FU 和依利替康治疗无效的转移结肠癌或直肠癌。奥沙利铂可以引起感觉末梢神经病、中性粒细胞减少症、胃肠反应、血栓栓塞和由发热引起的中性粒细胞减少症。替莫唑胺是一种能够形成 DNA 交叉结合的细胞毒性药 imidazotetrazine（一种新药）。被用于治疗难治的退行性星形细胞瘤。骨髓抑制、胃肠刺激、乏力、便秘和头痛是替莫唑胺的不良反应。

透明细胞癌和肾腺癌转移部位





白血病

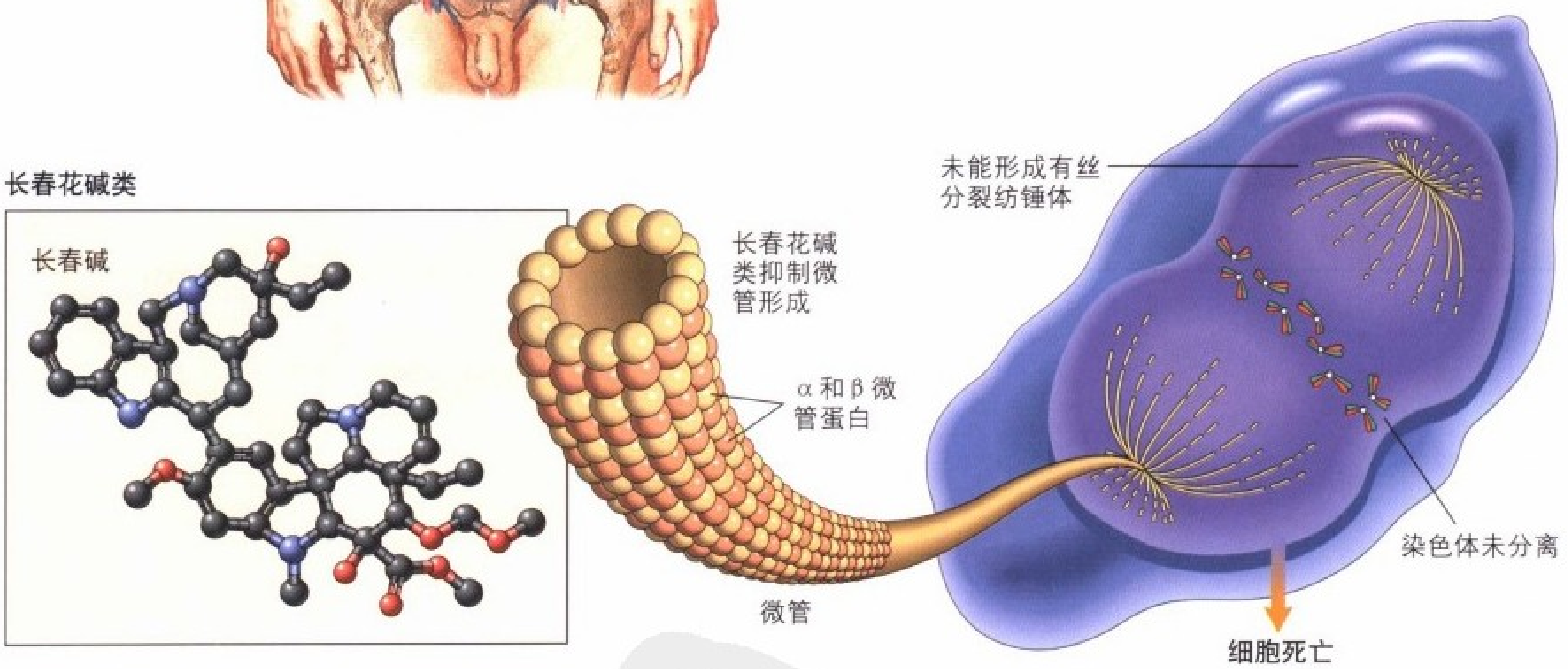


图 11-15　长春花碱类：长春新碱，长春碱，长春瑞滨

这类药都来源于长春花属的植物玫瑰花长春花，对细胞周期具有特异性（抑制有丝分裂）。他们通过结合于微管蛋白而阻止微管的形成（微管是有丝分裂纺锤体所必需的部分）；染色体不能正确的分离，细胞死亡随之发生。中枢神经系统功能也受到影响，此即为神经毒性的原因。长春新碱用于儿童和成人急性白血病、霍奇金病、淋巴瘤、多发骨髓瘤、神经母细胞瘤、Wilms 瘤和卡伯肉瘤。长春碱与长春新碱类似，也用于睾丸癌和肾细胞癌。长春瑞滨主要用于不能切除的晚期非小细胞肺癌和乳腺癌。这类药物都能引起白细胞减少、血小板减少、急性尿酸性肾病、缺血性心脏毒性、神经毒性以及蜂窝组织炎。长春新碱极限剂量的毒性包括感觉异常、腱反射消失、神经痛和肌肉萎缩；粒细胞减少症是长春瑞滨极限剂量的毒性反应。

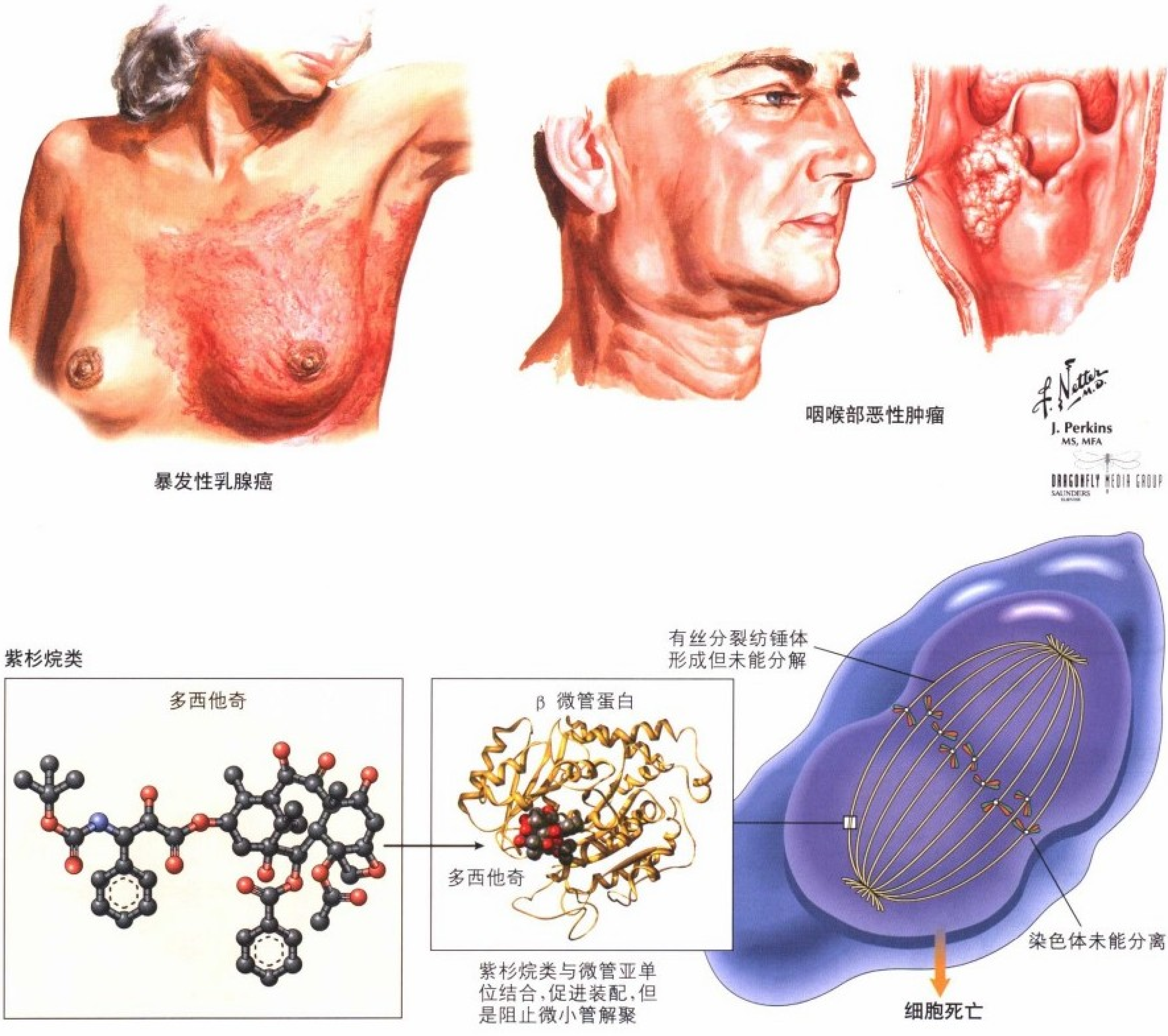
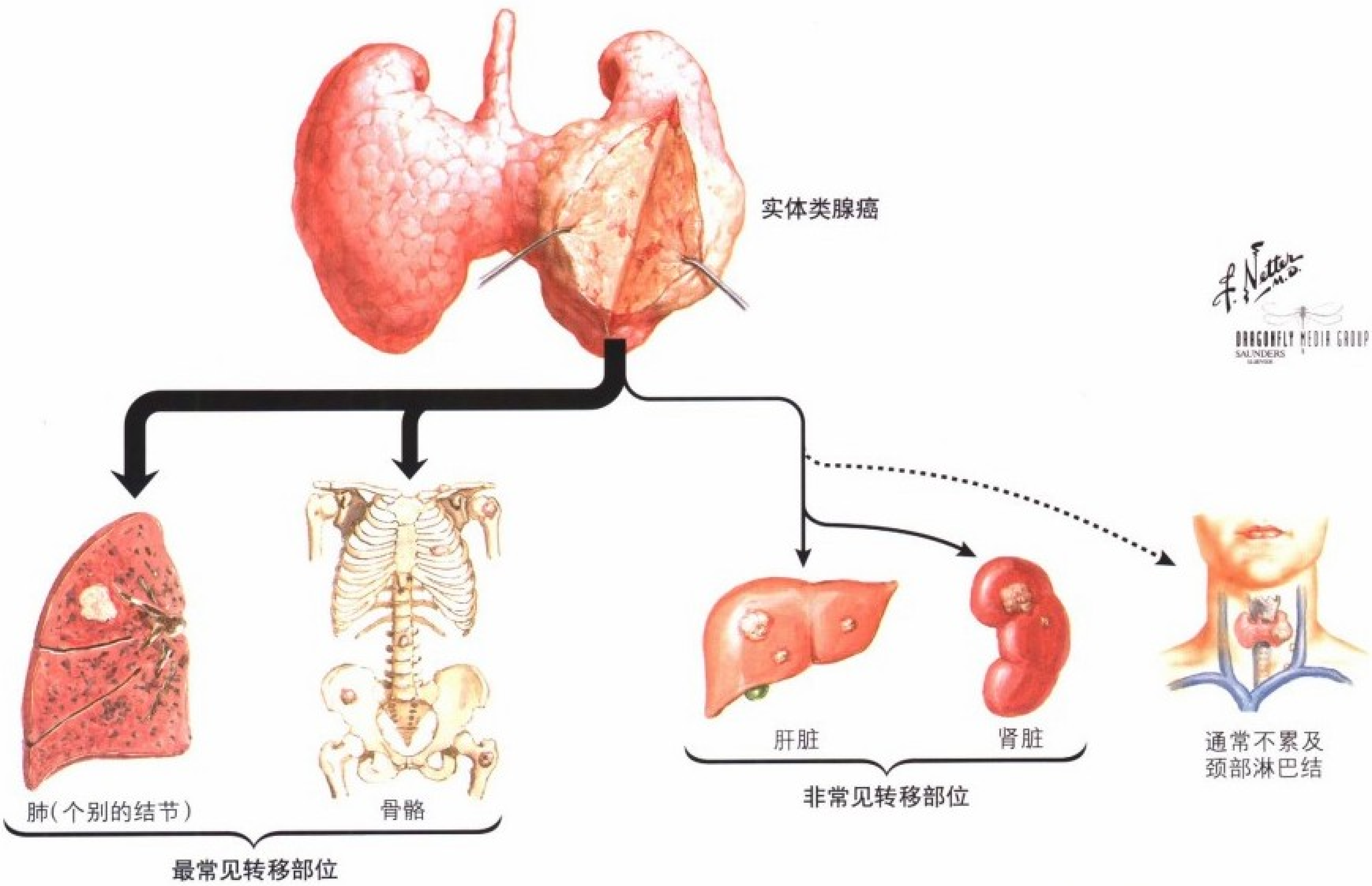


图 11-16　紫杉烷类

紫杉烷类多烯紫杉醇和紫杉醇的活性均来自于植物。紫杉烷类可以与微管蛋白结合但却不能促进微小管的分解。然而,它们却能够促进微管蛋白二聚体装配成微小管,并使之稳定而不解聚。紫杉烷类使微小管更加稳定而使其功能失调,最终造成细胞死亡。以上两种紫杉烷类药被用于治疗卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、头颈部癌,以及与 AIDS 相关的卡伯肉瘤。此类药能引起显著的骨髓抑制,伴随的中性粒细胞减少是主要的极限剂量毒性。另一个主要的不良反应是超敏反应,此症状需要提前给予 H_2 拮抗剂、皮质类固醇和苯海拉明。其他的不良反应包括口腔炎、脱发、外周神经痛、中等程度的恶心以及心律失常。



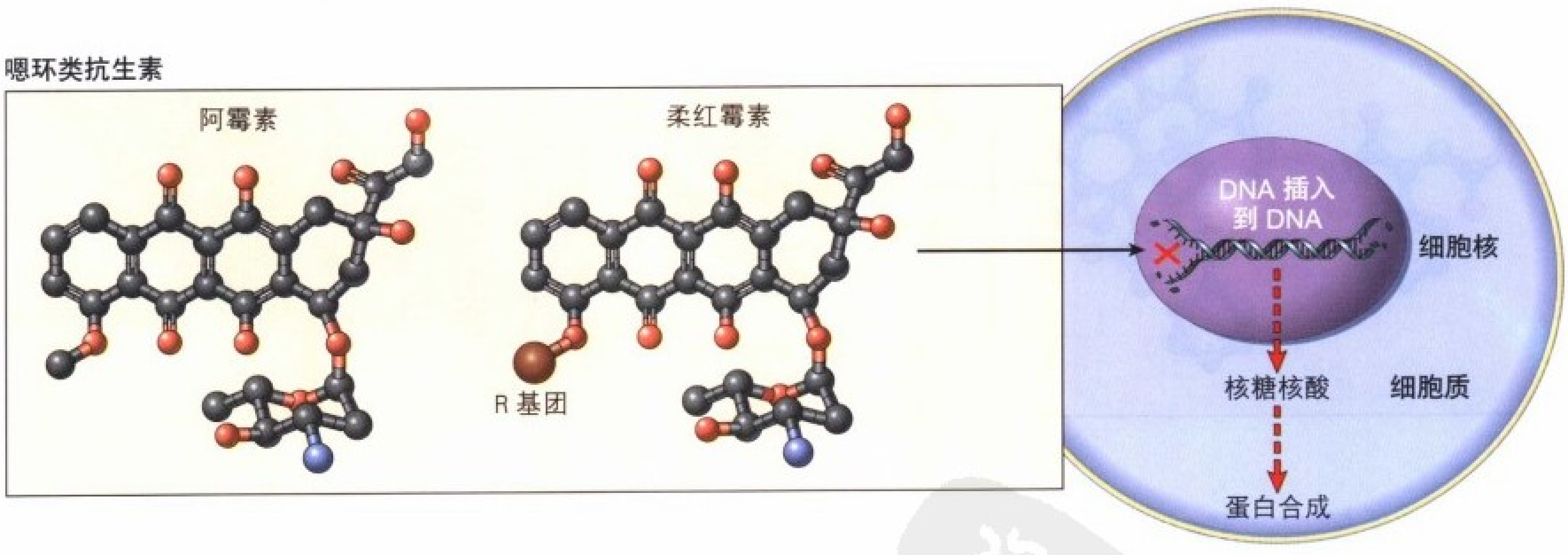


图 11-17　嗯环类抗生素：阿霉素和柔红霉素

嗯环类抗生素由链霉菌属类分离而来，是细胞周期特异性抗生素，通过插入与 DNA 紧密结合，引起双螺旋解旋，最终导致链断裂，阻止 DNA 和 RNA 的合成。另一个可以产生心脏毒性的机制是药物在体内转变为有毒性的氧自由基，使心脏组织和肿瘤都易受损。阿霉素是使用最广泛的抗肿瘤药之一，对各种癌症都有效果(例如，乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌和肺癌、肝癌、神经母细胞瘤、Wilms 肿瘤)。柔红霉素是许多初期缓解诱导白血病(成人和儿童急性淋巴细胞白血病和成人非淋巴细胞白血病)的治疗药物之一。这两种药的极限剂量毒性是心脏毒性，通过使用右丙亚胺(一种心脏保护药)或脂质体阿霉素使心脏预适应，可以使心脏毒性达到最小化。

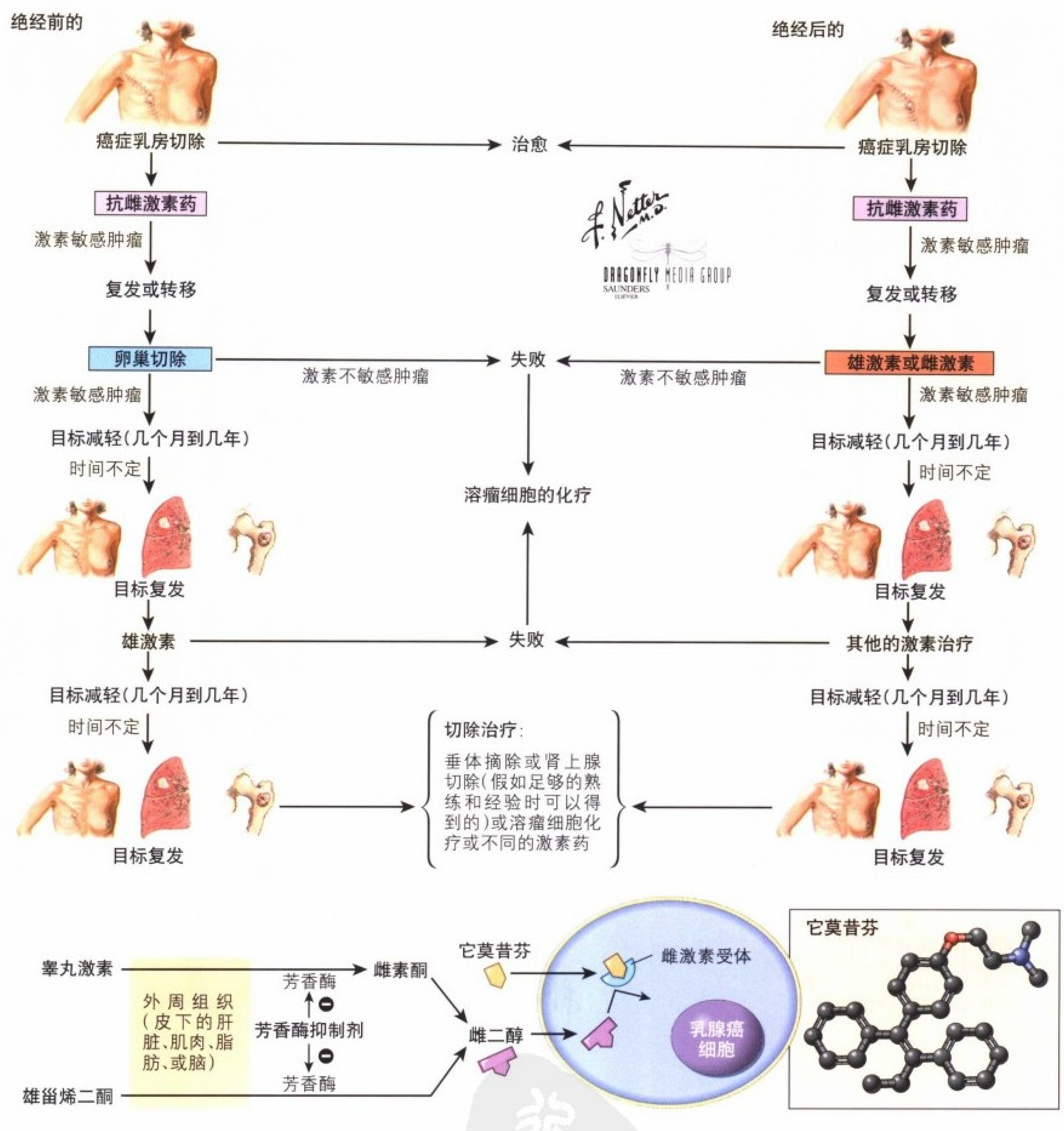


图 11-18　雌激素拮抗剂:它莫西芬(三苯氧胺)和托瑞米芬

在乳腺癌治疗中,雌激素的影响非常关键,因为这种治疗决定于肿瘤对激素是否具有依赖性。激素依赖性乳腺癌,肿瘤细胞表达雌激素受体和黄体酮受体(阳性),需要这些激素来促进自身生长。激素非依赖性乳腺癌,肿瘤细胞缺乏这些受体(阴性)。激素受体阳性的肿瘤,一般用雌激素拮抗剂治疗,如它莫昔芬。它莫昔芬对雌激素有双重活性:拮抗(抑制细胞增殖,缩小肿瘤)和部分激动效应(阻止绝经期妇女骨脱钙)。它莫昔芬可以提高子宫内膜肿瘤的危险性,能够引起发热潮红、深静脉血栓形成、肺栓塞和肾毒性。雌激素受体阴性的肿瘤应避免抗雌激素治疗,因为该类肿瘤对雌激素类药物没有反应。低剂量托瑞米芬具有与它莫昔芬相似的效果(减少雌激素受体和抑制肿瘤细胞生长),但是,高剂量能够产生更高的抗肿瘤活性,因此,它被作为它莫昔芬后的二线治疗药。

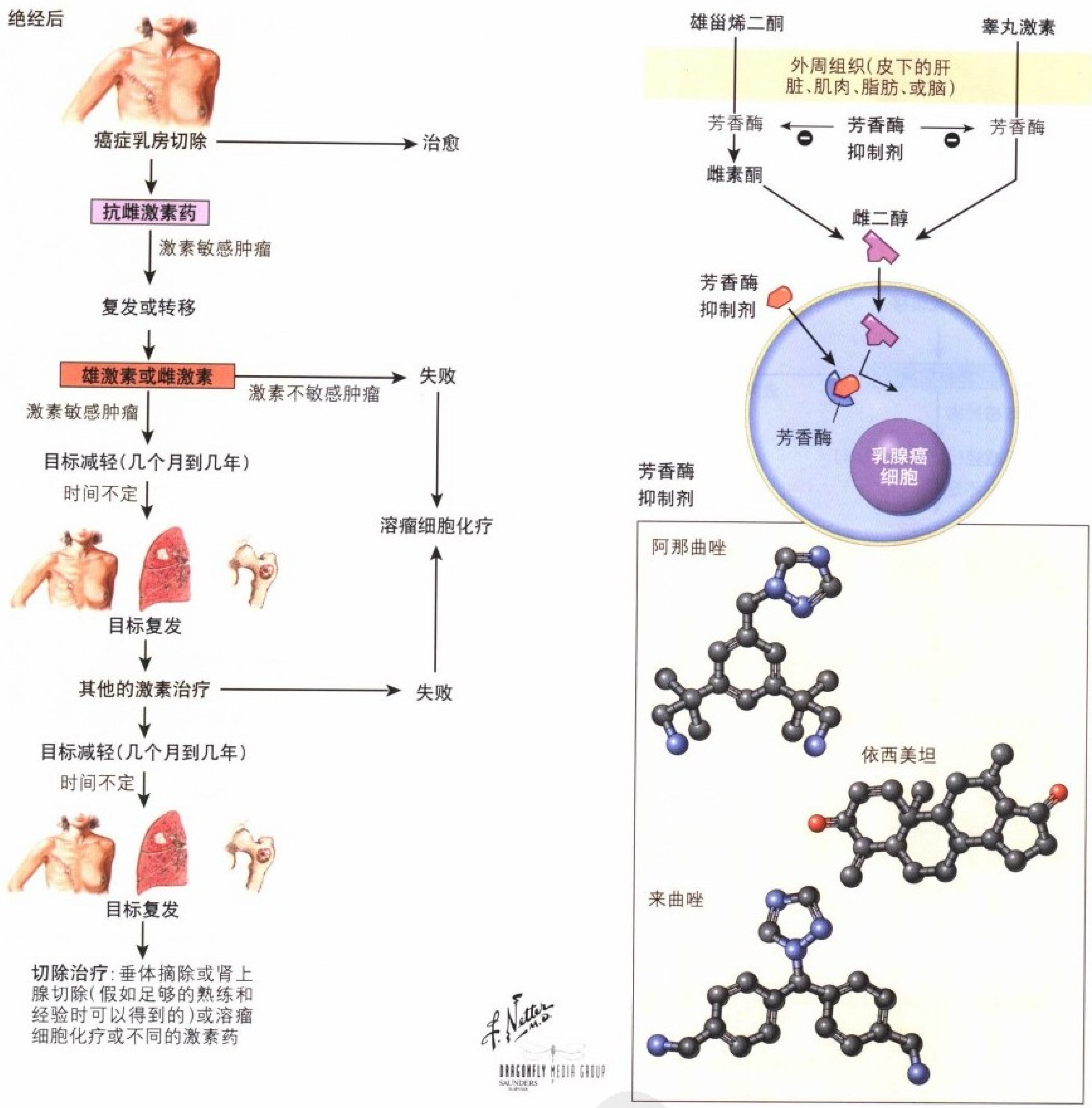


图 11-19　芳香酶抑制剂:阿那曲唑,依西美坦,来曲唑

芳香酶抑制剂能够更持久地阻断雌激素与癌细胞的结合:它们选择性和不可逆的结合而使芳香酶失活,芳香酶是雄激素向雌激素转换的关键酶。这些拮抗剂没有部分激动特性。氨鲁米特在临床的使用受到了一定的限制,原因是该药能够引起肾上腺素功能不全,以及首选药物的不断更新;阿那曲唑,来曲唑和依西美坦等新药,具有更加持久的药效(对皮质类固醇或醛固酮的生物合成没有作用)。此类药首次使用时一般作为二线治疗药,如果没有优先选择性,现在认为来曲唑和阿那曲唑具有相同的疗效,它莫昔芬一般作为晚期乳腺癌的一线治疗药(和作为佐剂治疗)。不良反应包括热潮红、肌肉骨骼痛和头痛。与它莫昔芬的资料相反,芳香酶抑制剂不会增加子宫瘤的危险性,或静脉血栓栓塞。卵巢功能正常的乳腺癌绝经期前妇女,应该避免使用芳香酶抑制剂。

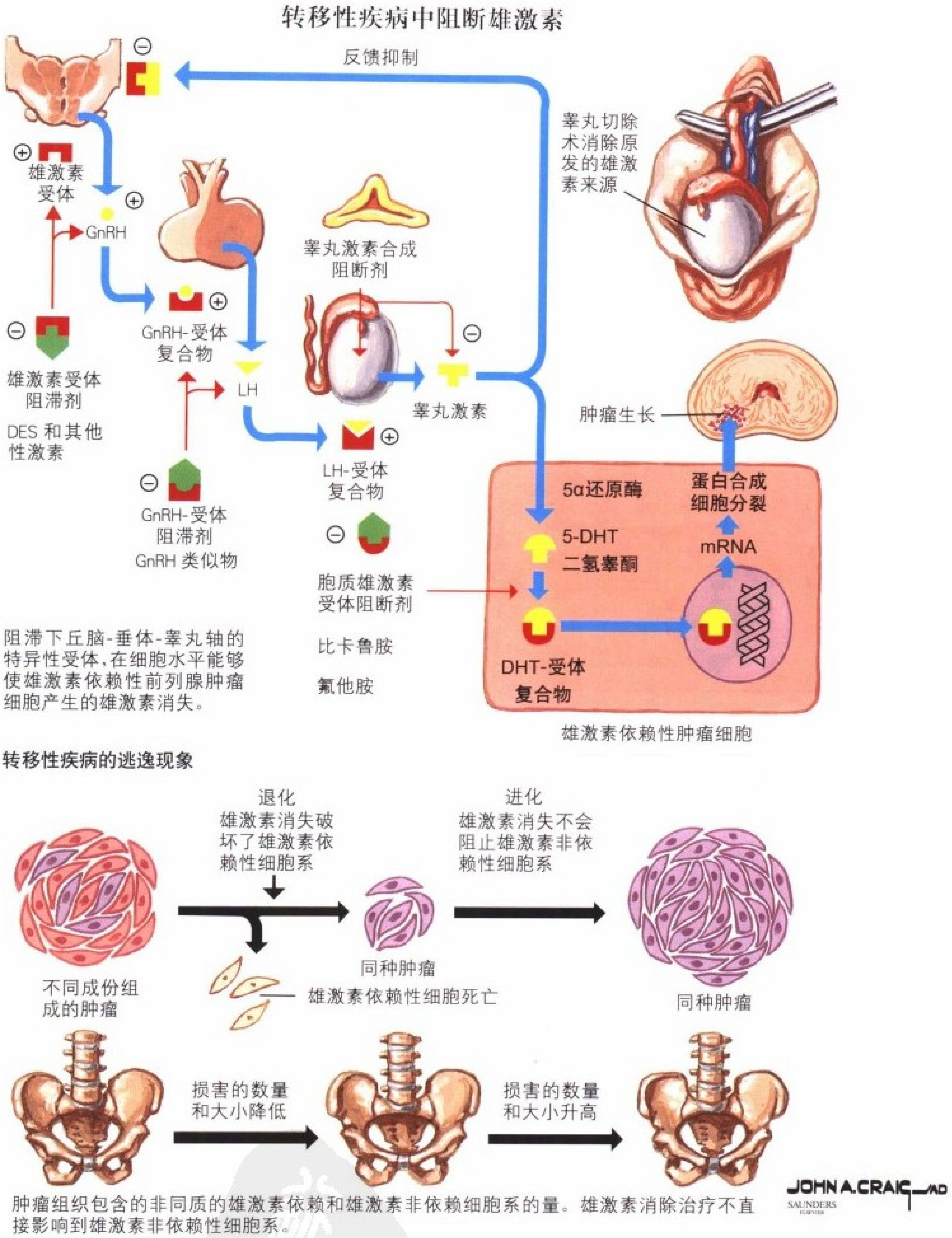


图 11-20　促性腺激素释放激素类似物：醋酸亮丙瑞林和戈舍瑞林

雄激素是前列腺癌癌细胞生长的刺激因素，所以前列腺癌的主要治疗措施包括内科（促性腺激素释放激素类似物）治疗和外科（睾丸切除）治疗，以去除雄激素。醋酸亮丙瑞林和戈舍瑞林作用于垂体后叶素时具有相反的效果：初期释放 LH 和 FSH，随后由于多次使用相同的剂量，使促性腺激素释放激素受体下调（阴性负反馈）。这种抑制效应导致睾丸类固醇激素产生减少，血清睾酮水平随之降低。

醋酸亮丙瑞林和戈舍瑞林均能够缓解晚期前列腺癌，也可以在治疗初期与氟他胺联合用药，或者替代己烯雌酚和睾丸切除。初期由于绒促性素的刺激，促性腺激素释放激素首先引起肿瘤样的潮红（症状和痛疼）。其他的不良反应有热潮红、视力模糊、注射部位痛和乳房肿大。醋酸亮丙瑞林一般通过肌肉注射给药，或者植入体内，应用渗控技术逐步释放起效。戈舍瑞林一般通过皮下注射给药。

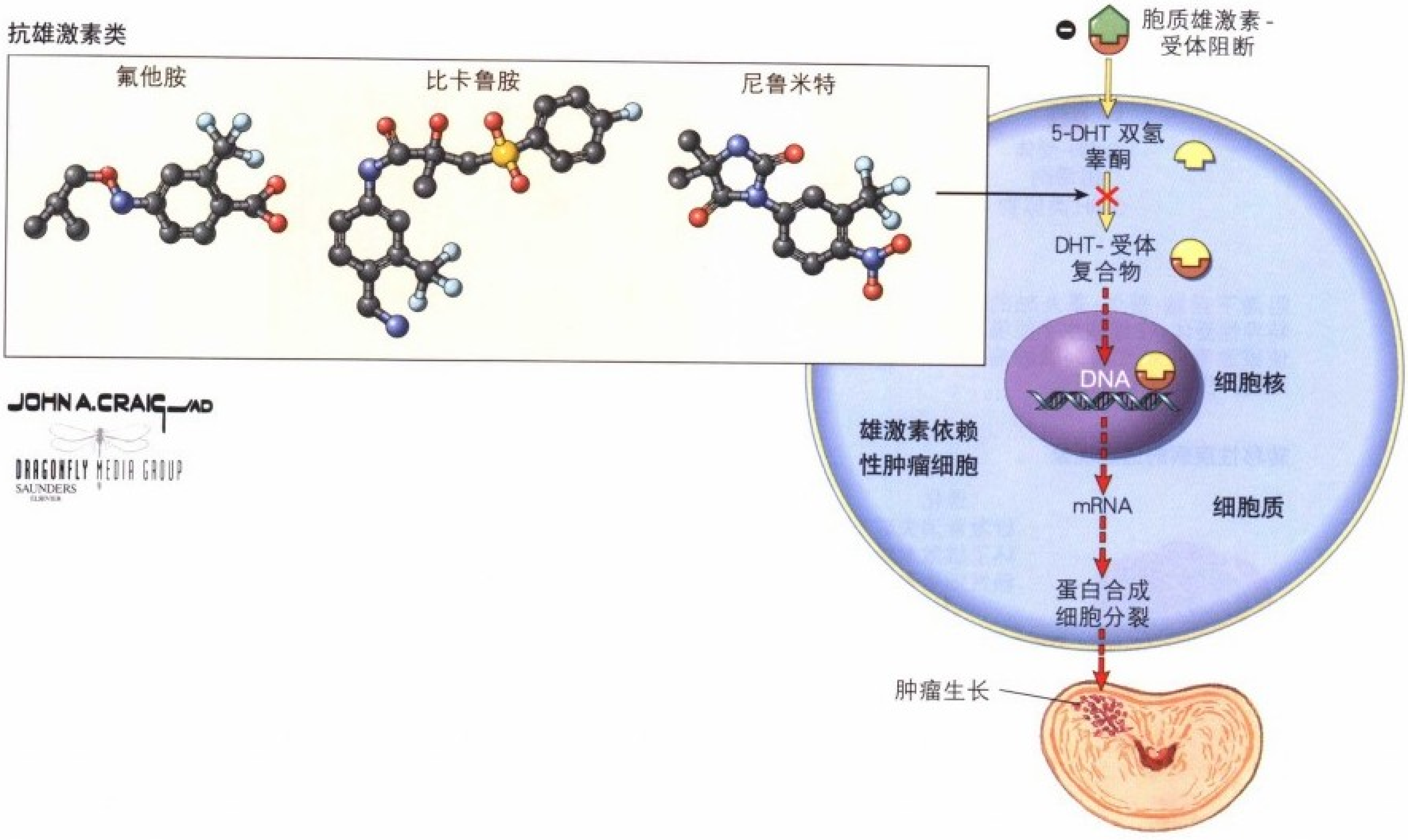
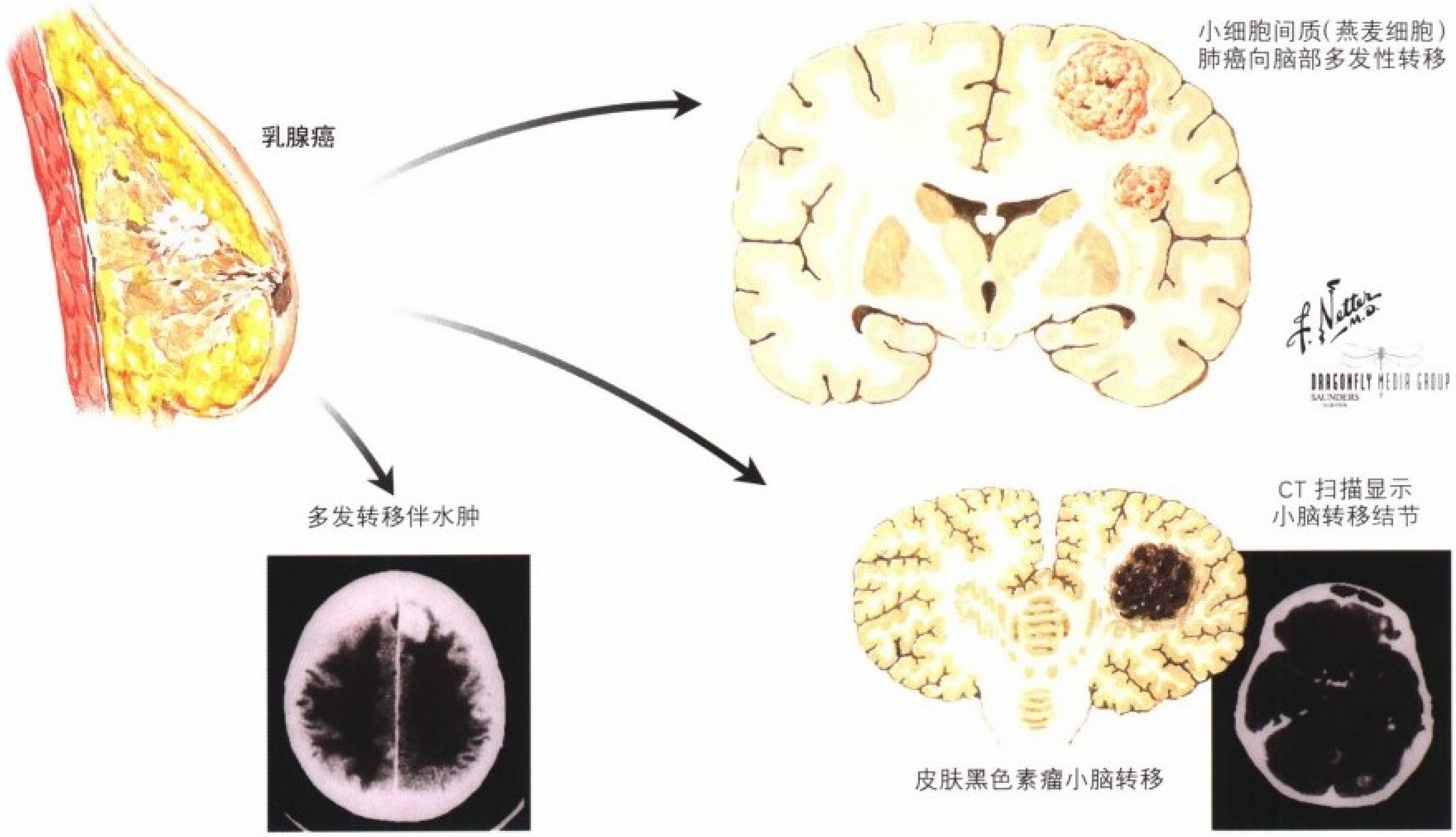


图 11-21 抗雄激素类：氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特

当使用促性腺激素释放激素类似物不能产生所需要的睾酮水平时，则用抗雄激素类药，该类药可以完全阻断雄激素与癌细胞的接触。抗雄激素类药通过与所有靶组织胞质内的雄激素受体相互作用，而起到阻断作用。靶组织包括：前列腺，下丘脑，垂体。单独治疗时，抗雄激素药对下丘脑雄激素的阴性负反馈调节使 LH 水平升高，从而引起血浆睾酮水平升高。因为在外周组织这种效应会抵消抗雄激素的作用，所以该类药主要用于已经接受促性腺激素释放激素类似物治疗的病人，或者是作为佐剂用于睾丸切除病人完全阻断雄激素。不良反应包括腹泻、乳房肿大有触痛感、以及肝毒性。氟他胺引起的腹泻比尼鲁米特和比卡鲁胺更严重。尼鲁米特特有的不良反应有：视调节降低、双硫仑样反应和便秘。



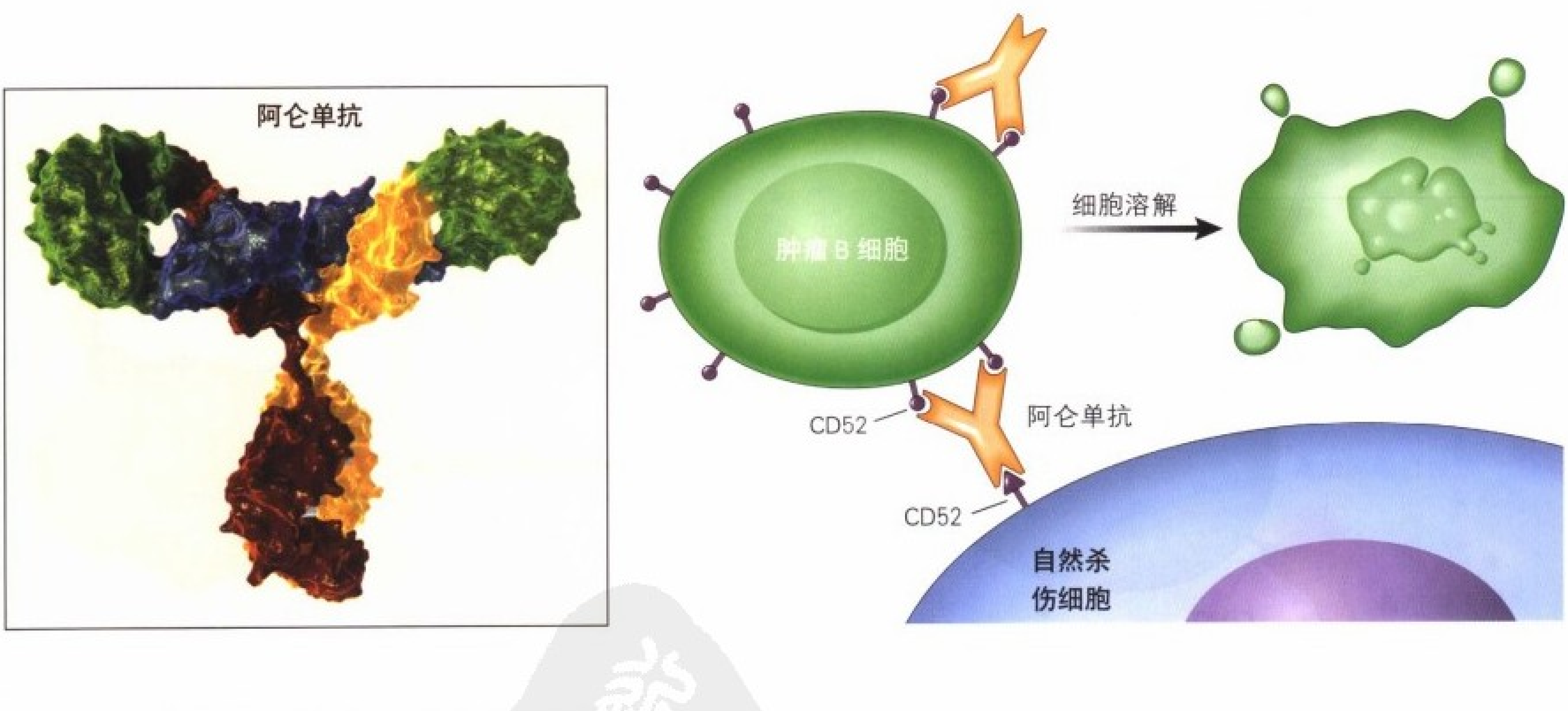


图 11-22 非共轭单克隆抗体：曲托单抗、阿仑单抗、美罗华

曲托单抗、阿仑单抗和美罗花是重组 DNA 源的单克隆抗体(MoAb)。它们最初结合于人表皮生长因子受体 2(HER2)，HER2 是乳腺癌的一种原癌基因。药物-单抗复合物作为外源性物质被自然杀伤细胞识别后，连接于单抗的药物即可发挥作用，抑制肿瘤细胞的生长。阿仑单抗特异地结合 CD52(一种存在于正常和恶性的 T 和 B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞和男性生殖组织的表面抗原)而诱导细胞溶解。阿仑单抗选择性的应用于 B 细胞慢性淋巴细胞白血病。美罗华是一种人鼠嵌合性单克隆抗体，能够特异地结合于 CD20，CD20 是存在于超过 90% B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)细胞(非干细胞和前 B 细胞)、正常血液或其他正常组织的细胞周期调控抗原。美罗华诱发 CD20 B 细胞 NHL 细胞凋亡，同时促进宿主免疫细胞溶解 B 细胞。此类药物都能够引起严重的变态反应，以及心脏、肺、血液、代谢和皮肤粘膜的不良反应。

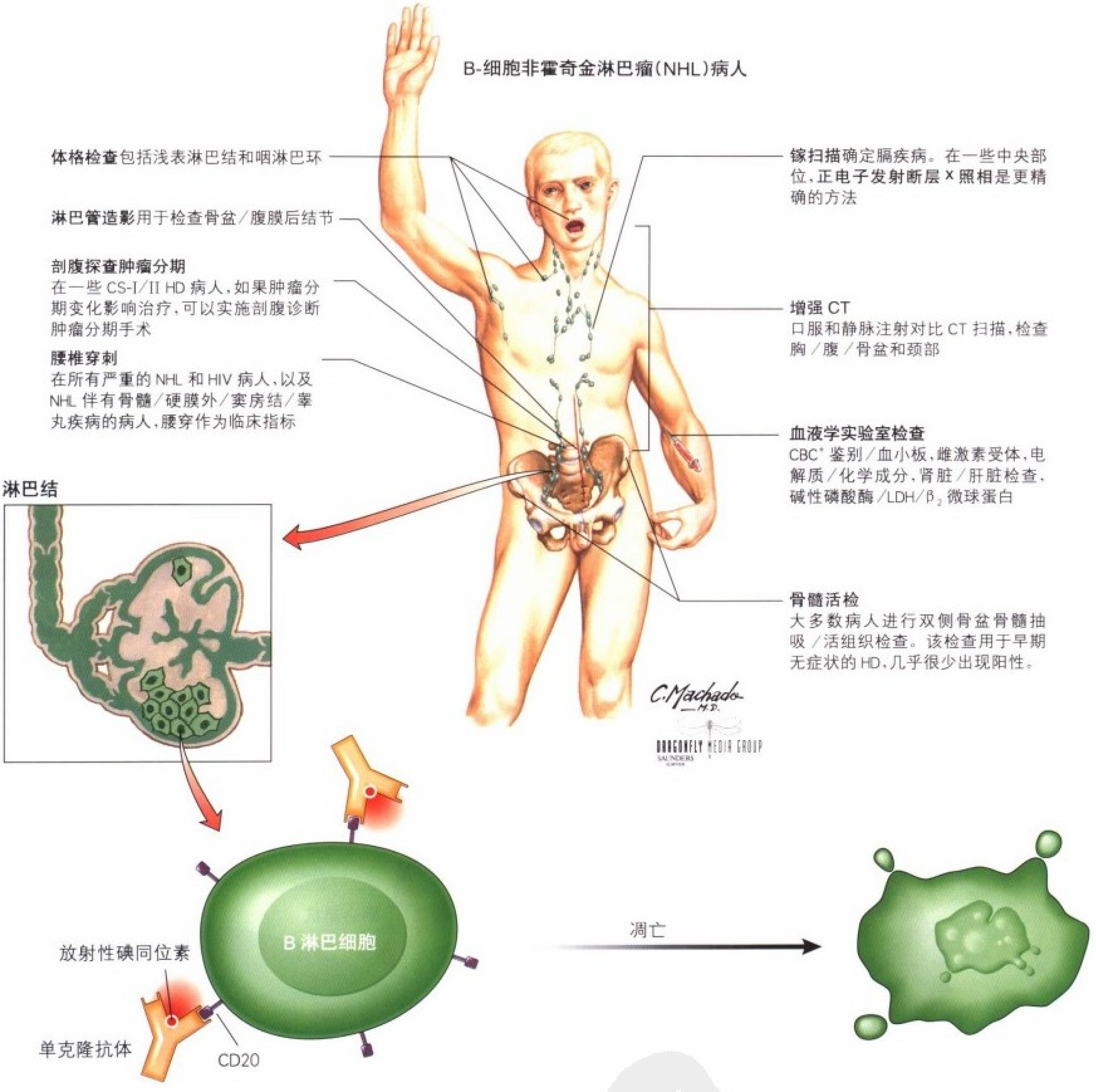


图 11-23　共轭单克隆抗体：替伊莫单抗、托西莫单抗和 ^{131}I 托西莫单抗

鼠源单抗通过耦合剂连接放射性同位素组成了替伊莫单抗、托西莫单抗和 ^{131}I 托西莫单抗。携带放射性同位素的单抗到达恶性病变部位后，嵌合于单抗的药物，如美罗华，就结合 CD20 抗原。抗体诱发 $CD20^{+}$ B 细胞凋亡的同时，放射性同位素 β 释放射线形成自由基，从而造成靶细胞和周围细胞的损伤。该类药一般用于复发或轻度耐药的、囊性、或变化的 B 细胞 NHL，包括囊性 NHL，囊性 NHL 对美罗华有耐药性。使用共轭单克隆抗体的病人大多都会有持久和严重的血细胞减少(血小板减少，中性粒细胞减少)。因此，此类药不能用于骨髓储备受损的或淋巴瘤累及 25% 以上骨髓的病人。这两类药均可以引起严重的输液反应(发热、僵直或寒战、出汗、低血压、呼吸困难、支气管痉挛、恶心)。

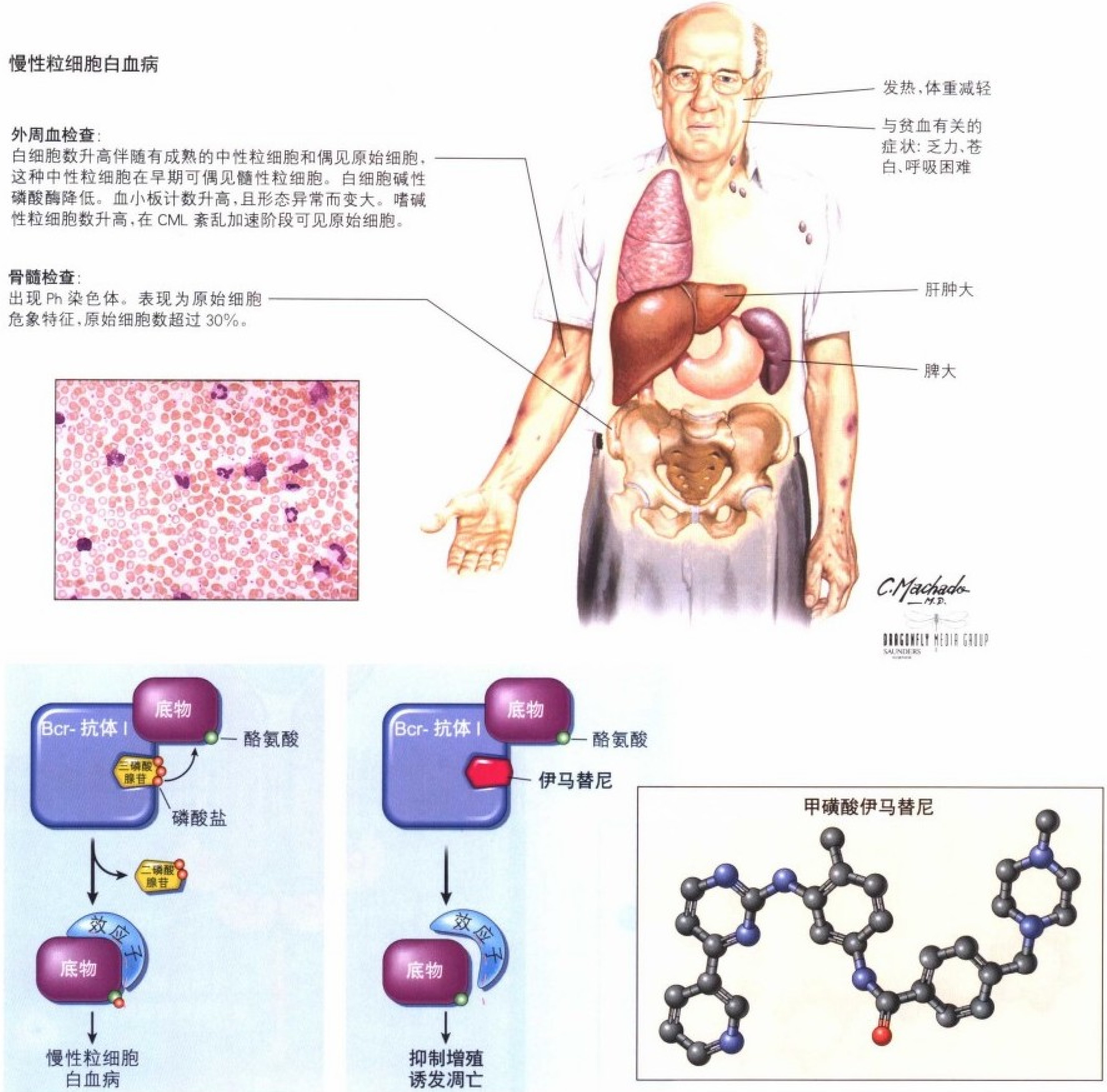


图 11-24 甲磺酸伊马替尼

伊马替尼抑制 Bcr-AbI 酪氨酸激酶的活性。慢性粒细胞白血病时，由于 Ph 染色体异常，会产生这种异常的酶。这种酶几乎存在于所有的慢性粒细胞白血病病人和部分急性淋巴细胞白血病病人。伊马替尼一般抑制 Bcr-AbI⁺ 细胞系和来自于 Ph⁺ CML 新鲜的白血病细胞的增殖，以及诱发细胞凋亡。伊马替尼是一种口服药，通常作为一线药治疗新诊断的慢性期 Ph⁺ CML 病人，以及 Ph⁺ CML 原始细胞危象、加速期或慢性期而 α 干扰素治疗无效的病人。该药也用于 kit⁺（CD117⁺）而不能切除和/或转移的胃肠间质肿瘤病人。主要的不良反应包括血小板减少、中性粒细胞减少、肝脏酶升高、浮肿（利尿药和剂量降低的反应）、肌肉痛性痉挛、恶心（食物和水摄入反应）、腹泻。

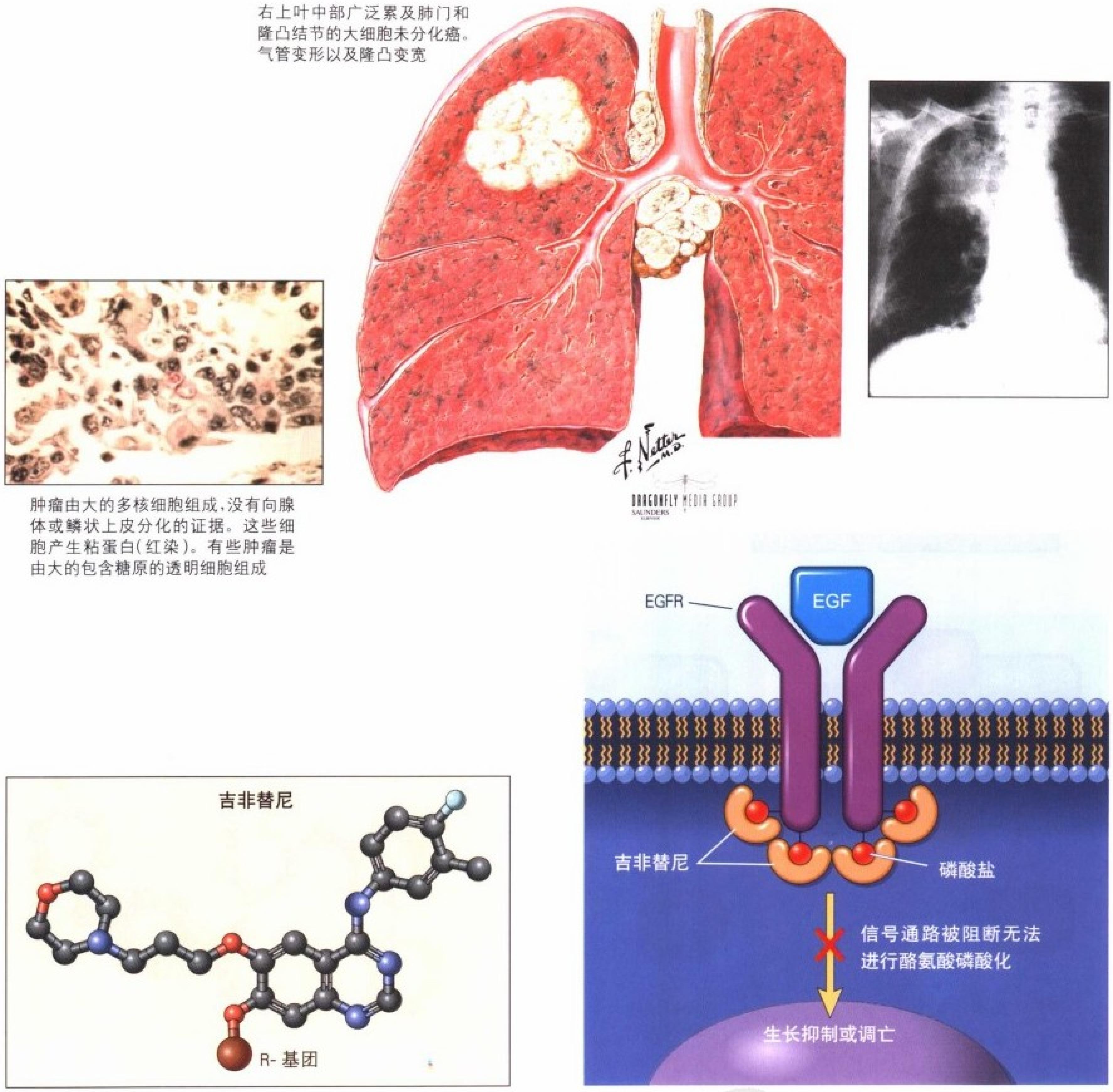


图 11-25　吉非替尼

吉非替尼是一种口服有活性的苯胺奎哪唑啉衍生物，通过抑制细胞内几个酪氨酸激酶磷酸化而发挥作用，其中的酪氨酸激酶之一与表皮生长因子（EGFR）相关。EGFR 表达于许多正常和癌细胞的表面，所以认为在癌细胞的生长、转移、血管发生以及抵抗非小细胞肺癌细胞的凋亡中发挥重要作用。吉非替尼作为三线药单独治疗（铂类药物和多西紫杉醇治疗后无效）局部晚期或转移的非小细胞肺癌。主要的不良反应有腹泻、恶心、呕吐和皮肤效应。很少发生潜在地致命性间质性肺病，而大多发生于以前接受过化疗的病人，以及为了减小范围放疗的病人。吉非替尼治疗后引起的原发性肺纤维化伴有肺功能恶化的发病率升高值得注意。

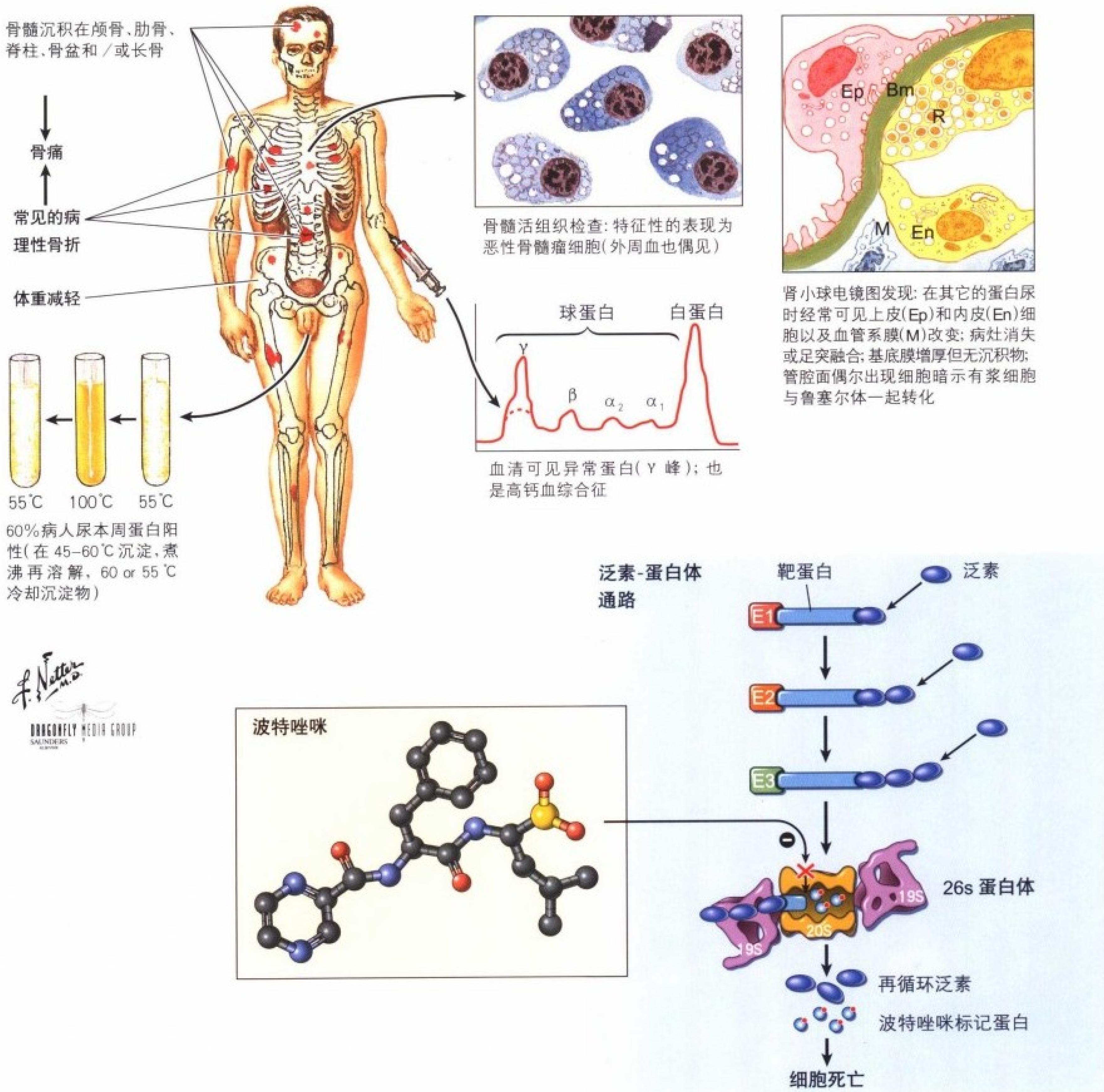


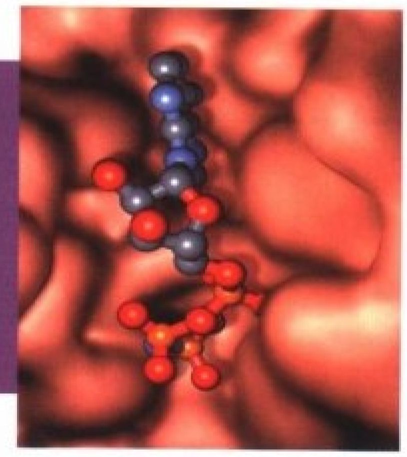
图 11-26　波特唑咪

波特唑咪是一种可逆性的 26s 蛋白体抑制剂，26s 蛋白体是一种大分子蛋白复合物，起降解泛素蛋白的作用。泛素-蛋白体通路被公认对胞内很多调控蛋白的降解起着重要作用，这些调控蛋白都与细胞的完整性有关系，如细胞周期控制、细胞凋亡、转录因子激活、以及肿瘤生长等。26s 蛋白体的抑制中断了细胞增殖和凋亡，最终导致细胞死亡。波特唑咪是静脉注射药，主要用于已经接受过至少 2 种类形的治疗，且最后一次治疗后病情仍然进展的多发骨髓瘤病人。波特唑咪引起的主要不良反应有发热，肺炎，腹泻、恶心和呕吐，脱水，疲乏，不适、虚弱，血小板减少，外周神经通和贫血。

（张天泰 译　杜冠华 校）

第十二章

用于皮肤病的药物



概述

许多用于皮肤病的药物也可以用于全身性疾病，但就皮肤疾病来说，一般将药物制剂的吸收与分布限于皮肤表面，而通常不希望药物分布到全身，因为全身分布有可能会引起多种严重的不良反应。然而，对于比较严重的皮肤病，全身给药是比较合适的，也有各种口服制剂可供选择。

糖皮质激素类药物具有抗炎、免疫抑制及其他作用，因此是一类很常用的用于治疗皮肤病的药物。糖皮质激素可与真皮及表皮细胞中DNA上的激素反应元件相结合从而改变基因表达情况。这些药物与胞浆中的受体结合而形成复合物后转运到细胞核中。糖皮质激素类药物包括氢化可的松、倍他米松及氯倍他索(用于银屑病)。

视黄醛是一类天然存在于体内并可由机体合成的维生素A类似物，它可与核受体维甲酸受体结合并调节基因转录活性从而影响细胞的分化与增殖。常用的视黄醛类药物包括阿达帕林、异维A酸及维A酸(用于严重的痤疮)；阿维A(用于严重的银屑病)；蓓萨罗丁(用于早期皮肤T细胞淋巴瘤)；9-顺式维甲酸(用于治疗卡波肉瘤患者的皮肤损伤)及天然存在的β-胡萝卜素(用于降低皮肤光敏性)。

其他的用于皮肤病的药物包括抗菌药、抗疟药、抗真菌药及抗病毒药；除虫菊酯及拟除虫菊酯用于治疗疥疮及虱病；细胞毒及免疫调节药；全身性抗组胺药(例如用于治疗荨麻疹、血管性水肿及皮肤肥大细胞增生)；用于治疗色素沉着的药物；角质层分离剂，例如水杨酸、尿素、乳酸及胶体硫或沉淀硫(用于治疗皮肤最外层过厚)；二硫化硒(用于治疗头皮屑)；补骨脂素(如8-甲氧补骨脂素)和比咯紫质(在光线疗法中用作光敏剂)。

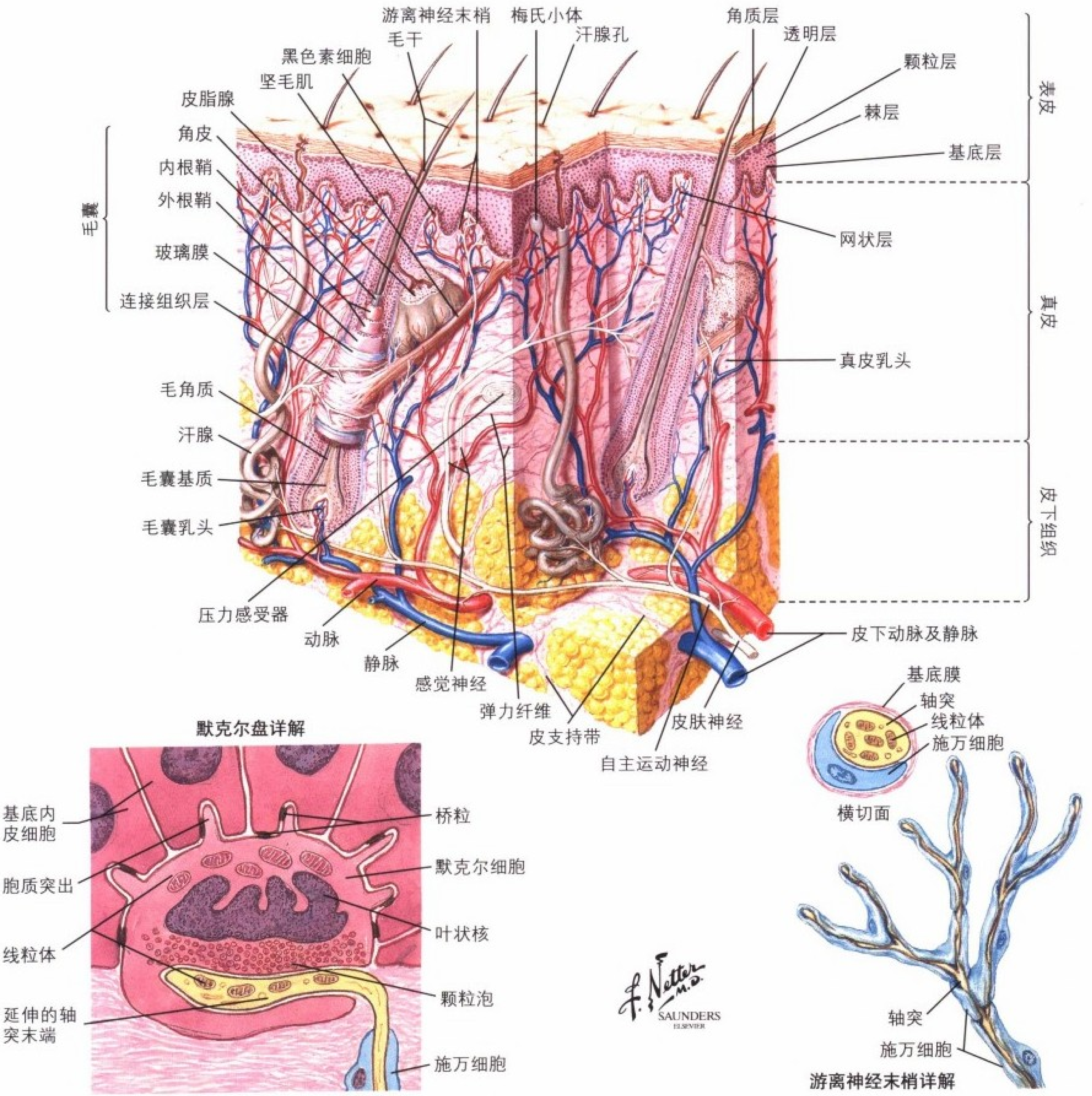


图12-1　皮肤的解剖结构

皮肤是一个较复杂的多成分器官。皮肤通常被分为三层及多个亚层：表皮，包括角质层、透明层、颗粒层、棘层、基底层；真皮层，包括乳头层及网状层；皮下组织，包括汗腺。皮肤的各层都广泛分布着血管并有运动和感觉神经元支配。皮肤疾病既可能是原发性疾病（位于皮肤的一层或多层），也可能是全身性疾病继发引起的。治疗这些疾病的药物既有局部应用也有全身应用的，它们被用于治疗皮肤或全身性疾病的病源。在皮肤药理学中所应用的药物包括糖皮质激素类，抗细菌药、抗真菌药、抗病毒药、抗寄生虫药及视黄醛类等几大类。

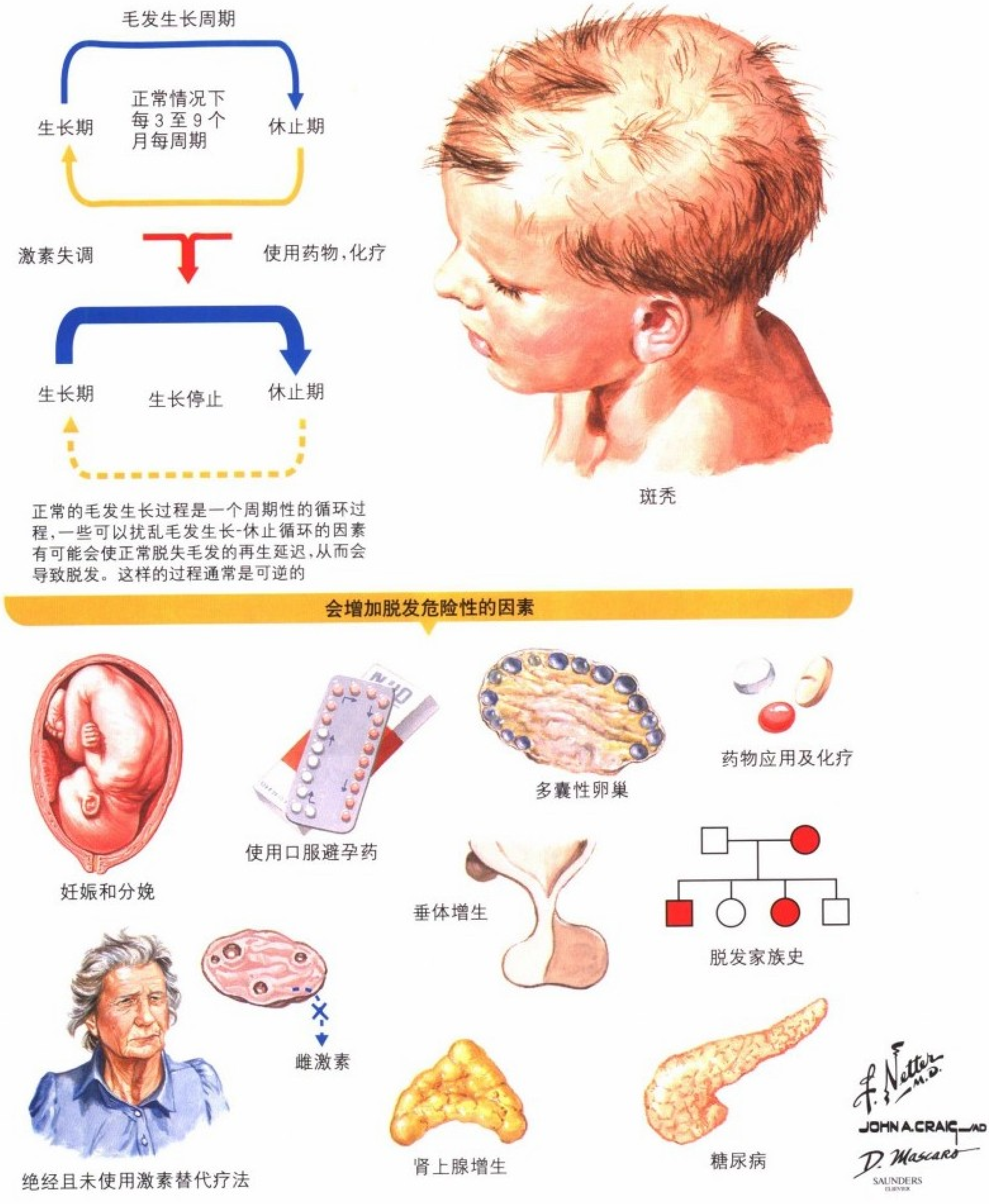
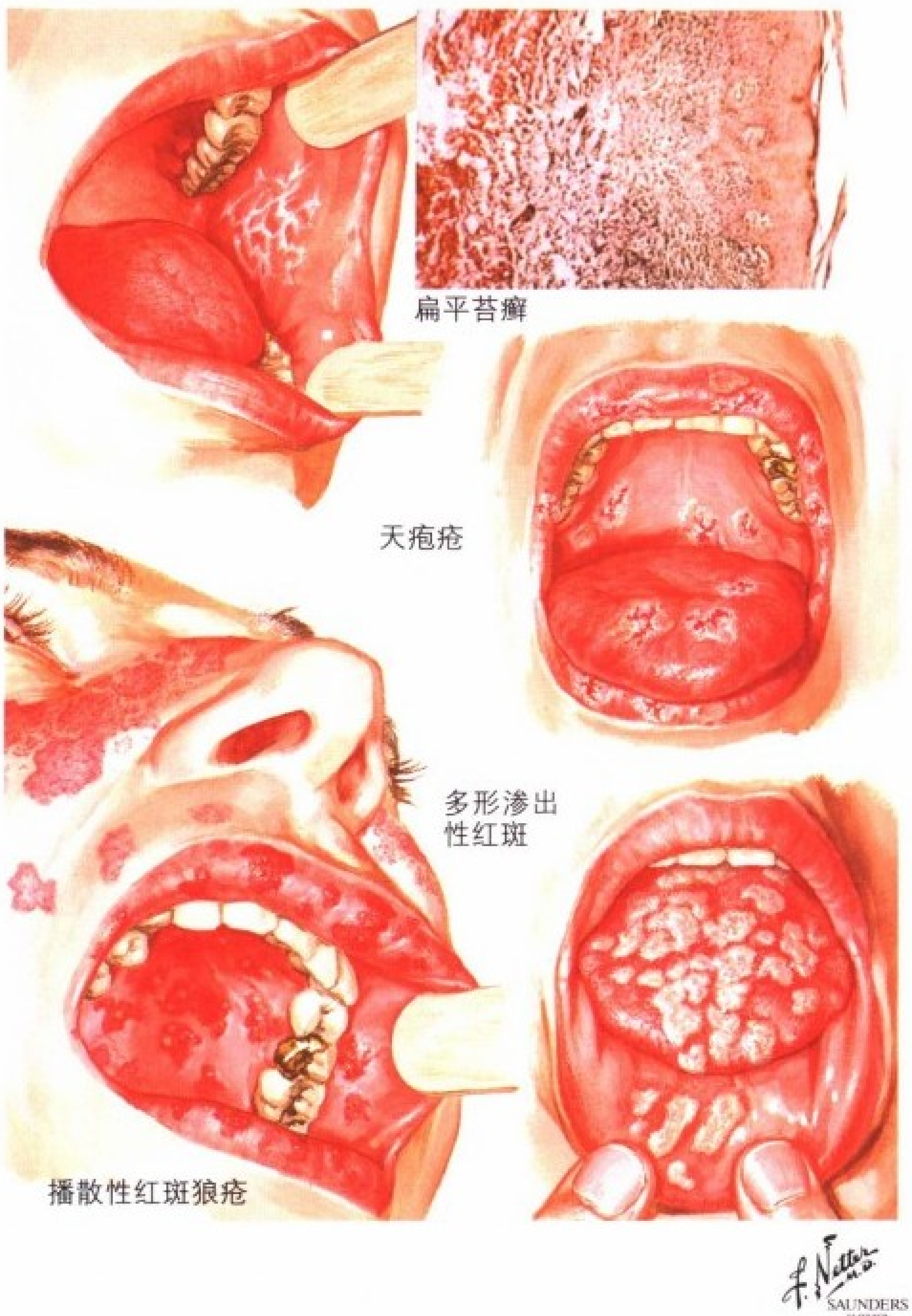


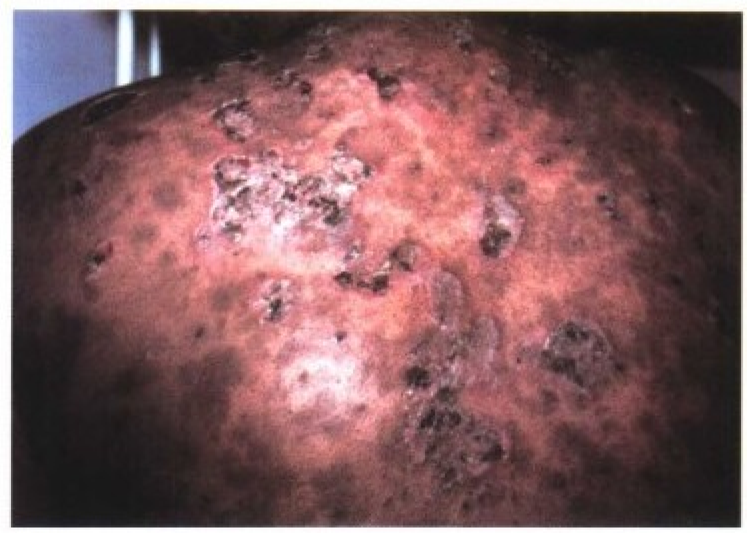
图12-2 脱发

脱发可以由疾病、药物、内分泌紊乱、某些类型的皮肤炎、遗传因素、射线及生理过程如衰老等多种因素所引起。对脱发的药物治疗包括局部应用类固醇(如氯倍他索)或皮下注射曲安西龙用于治疗斑秃(通常位于头皮及胡须，主要发病于儿童或自身免疫性疾病中)；米诺地尔用于治疗雄激素性脱发(作用于男性或女性头皮中雄激素敏感的毛囊)；以及灰黄霉素、伊曲康唑、特比萘芬用于头癣(真菌感染)。对于疤性秃发或永久性脱发，可局部应用或病损内注射皮质类固醇类药物于活性炎症边缘。如果疾病类型及程度需要时也可全身给药(如阿维A、氯喹、多西环素、低剂量氨甲蝶呤、米诺环素、泼尼松、米帕林、四环素)。





大疱性类天疱疮病人密集的水泡及水泡斑块



天疱疮病人松弛的水泡及损伤



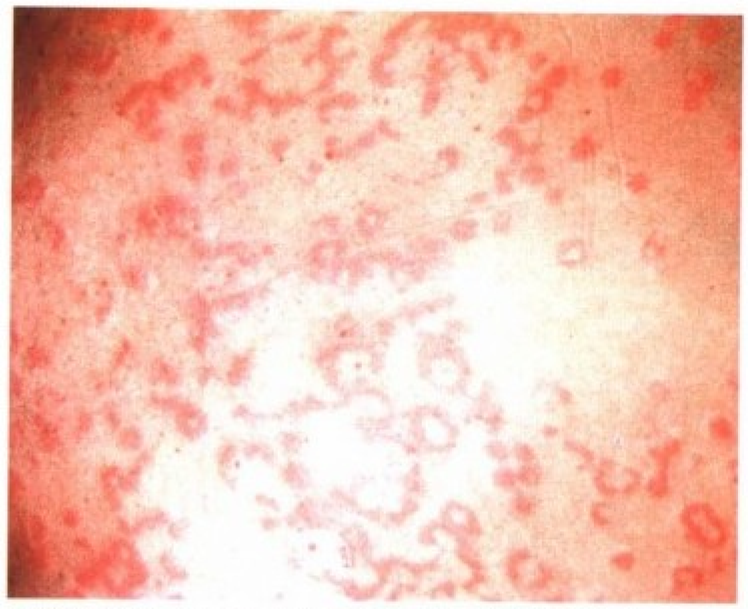
落叶状天疱疮病人躯体的角化性损伤

图12-3　水泡性皮肤病

原发性水泡性皮肤病是由细胞粘附蛋白缺陷所引起的。这种缺陷可能是遗传的(通常在出生或出生后很快出现)或在其他疾病中继发的(通常发生于成年人),在这种情况下细胞粘附蛋白成为了免疫反应的目标抗原。水泡也可以是由感染、创伤或炎症过程所引起。水泡性皮肤病的治疗药物包括以下几种：在大疱性类天疱疮或与之类似的疾病中IgG自体抗体攻击特定的基底角质细胞蛋白，对于其治疗采用局部、皮损内或全身性应用皮质类固醇类药物或免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孕醇、氨苯砜)；高剂量全身性使用皮质类固醇类药物或霉酚酸吗啉乙酯(抑制淋巴细胞增殖及B细胞产生抗体)用于治疗危及生命的寻常性天疱疮。全身性使用泼尼松以治疗落叶状天疱疮(影响细胞桥粒)；氨苯砜用于副肿瘤性天疱疮(与淋巴增生性疾病有关)。



异位性皮炎：常见位于肘前窝苔癣斑块

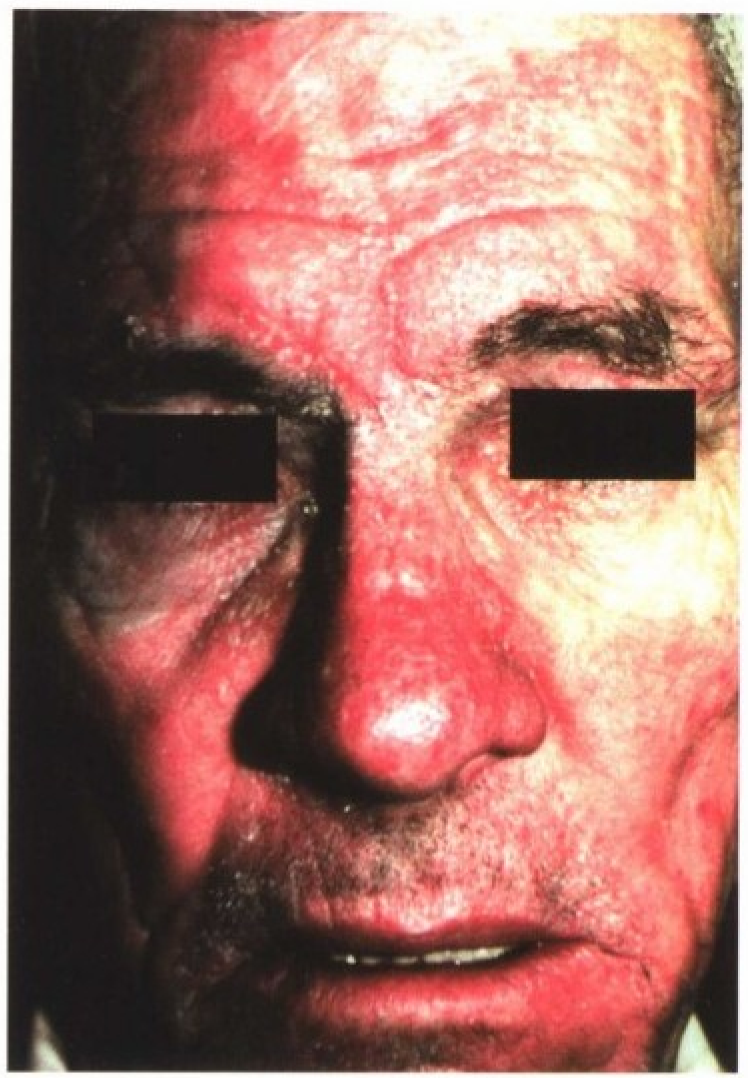


接触性皮炎：由毒葛所引起的接触性皮炎的特征为红色丘疹及水泡呈线性分布

SAUNDERS
ELSEVIER



颜面癣：中央颜色浅边缘呈匐行性的红斑



脂溢性皮炎：在前额、眉毛、鼻梁及鼻唇褶形成红斑及黄色油脂瘢

图12-4　包括湿疹在内的常见皮肤病

湿疹是一种急性或慢性炎症疾病，表现为一处或多处的瘙痒、红斑、起鳞（干燥性表皮剥脱）、斑疹（变色）、丘疹及水泡。治疗药物包括口服抗组胺药或局部应用皮质类固醇用于治疗一般的异位性皮炎；抗生素（抗葡萄球菌及抗链球菌）或局部应用免疫抑制剂或吡美莫司用于治疗严重及顽固的异位性皮炎；全身性应用皮质类固醇类用于治疗严重的接触性皮炎；局部应用巯氧吡啶锌、二硫化硒、水杨酸或酮康唑用于治疗脂溢性皮炎；局部应用皮质类固醇类用于治疗郁积性皮炎（继发于湿疹，是由于静脉回流差而造成的）；以及抗真菌药用于皮肤真菌疾病（癣）。

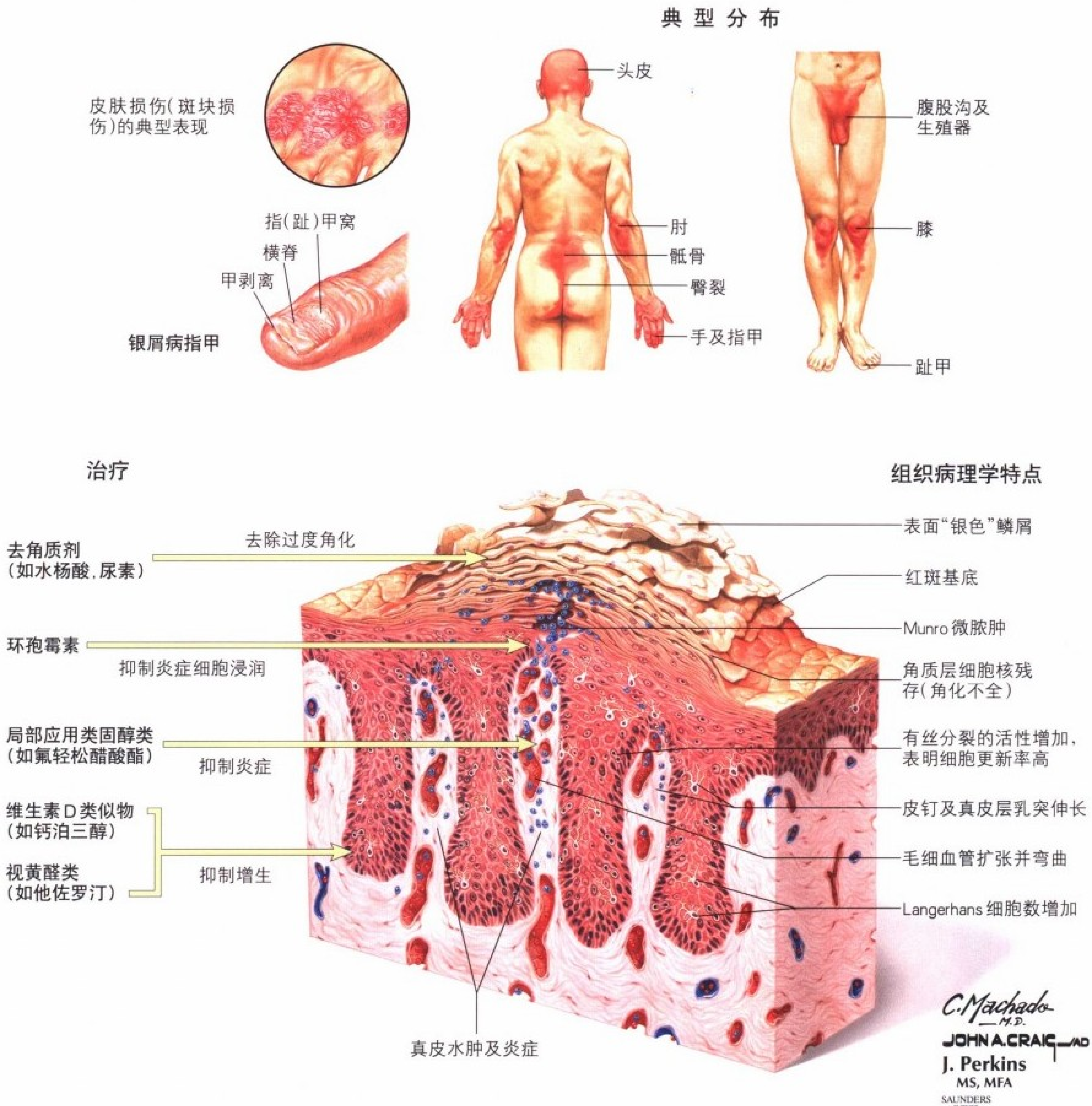


图 12-5　银屑病

银屑病是一种慢性易复发的皮肤病,早期损害为特征性的红斑,随着病情加重红斑融合而形成边界清楚、银色或黄白色的鳞屑。银屑病的患病率约为1%～3%,且男女患病率相同。其治疗依赖于体表受损面积(损伤<20%体表面积时局部用药;>20%时全身性给药)、患病部位及其敏感性、炎症程度以及病人对治疗方法的依从性。治疗药物包括局部应用类固醇类药物(可迅速产生效应,但会发生耐受;如氟轻松醋酸酯);维生素D类似物(如钙泊三醇)可抑制角化细胞增生及正常成熟;视黄醛类(如他佐罗汀)及去角质剂(如水杨酸、尿素及乳酸)。某些药物,如锂、β-阻断剂、抗疟药及全身性应用类固醇类会使病情加重,因此应避免使用。

PDG

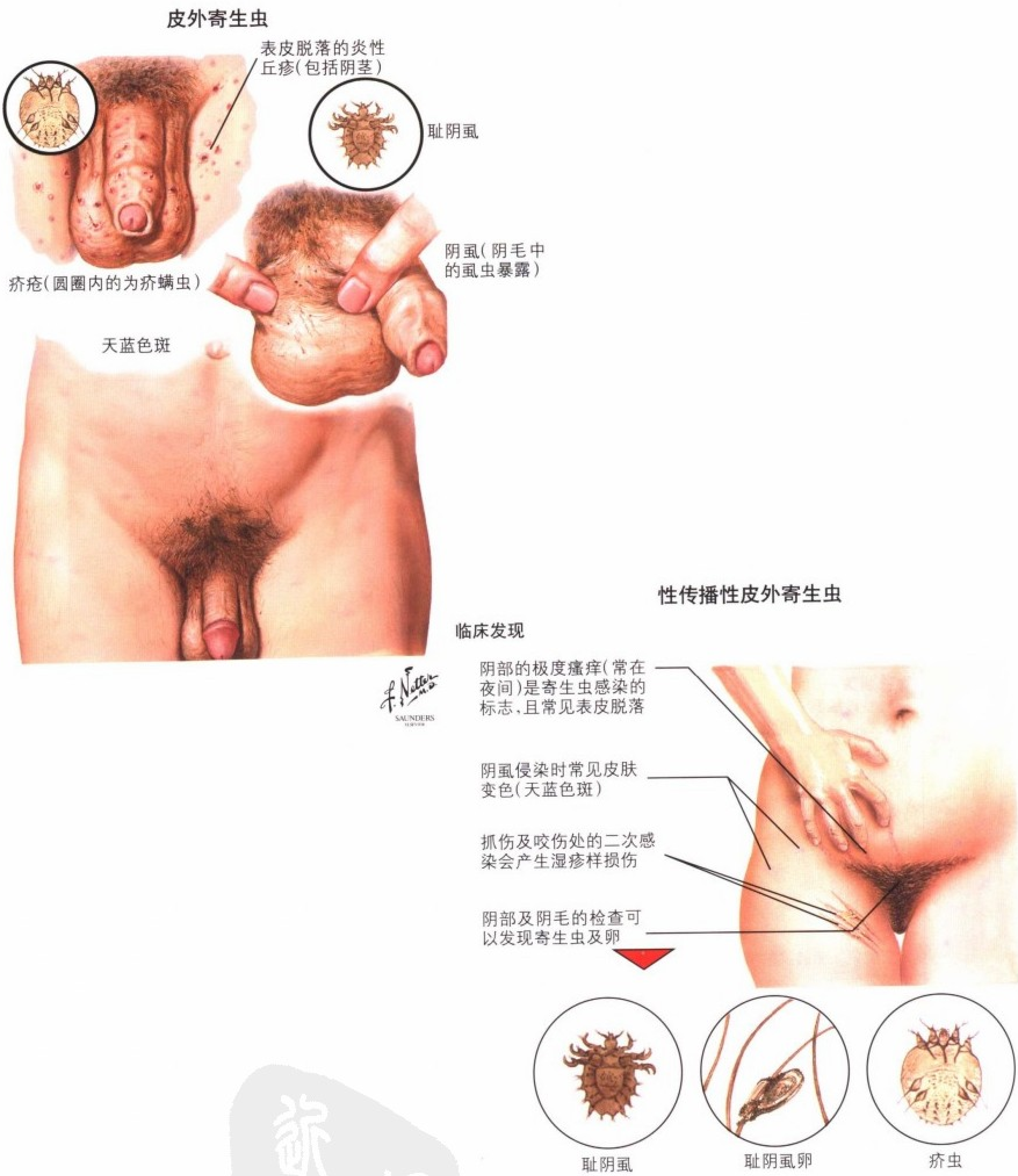
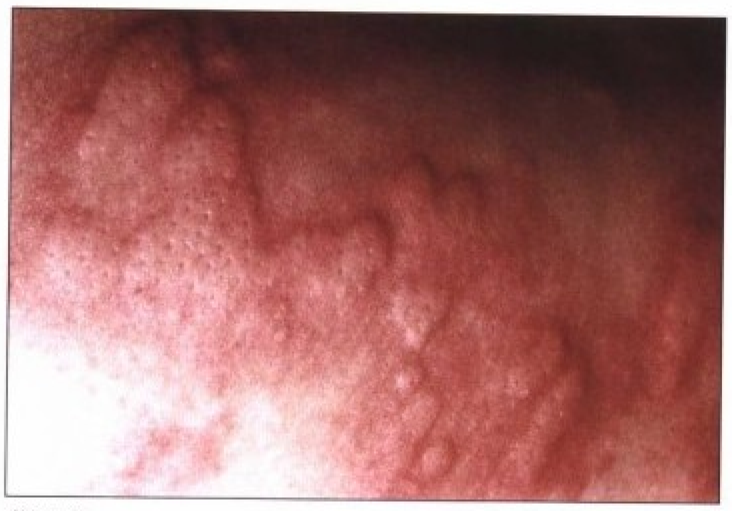


图12-6　疥疮

疥疮是由人疥螨虫侵染而导致的高度传染性的皮肤病,表现为极度瘙痒及遍布的丘疹,且经常被抓伤。疥疮的主要药理学治疗方法为局部应用杀疥螨药,如扑灭司林和林旦(尽管林旦具有较大的中枢神经系统毒性),或口服抗寄生虫药物(如依维菌素)。虱病是由头虱、体虱或耻阴虱侵染而造成的。对头虱和体虱一般局部应用扑灭司林来治疗(但不可用于年龄小于2个月的婴儿及妊娠或泌乳期的妇女)。对于阴虱病常用增效菊素来治疗;睫毛虱用石蜡油来治疗。



荨麻疹



环形荨麻疹



胆碱能性荨麻疹



日光性荨麻疹

与荨麻疹及血管性水肿相关的物质

血液制品

接触性过敏原
- 动物毛皮屑及唾液
- 节足动物
- 食物
- 乳胶
- 海产品
- 药物治疗(局部)
- 植物
- 纺织品
- 浴室用具

药物*
- 麻醉药
- 血管紧张素转换酶抑制剂
- 抗癫痫药
- 阿司匹林
- 溴化物
- 头孢菌素
- 氯喹
- 右旋糖酐
- 利尿药
- 异烟肼
- 非甾体抗炎药
- 阿片样物质
- 青霉素
- 多粘菌素B
- 磺胺类药物
- 放射线造影显影剂
- 万古霉素

食物
- 浆果
- 奶酪
- 巧克力
- 蛋
- 鱼
- 奶
- 坚果
- 贝类
- 番茄

食物添加剂
- 亚硫酸盐
- 酒石黄

植入物
- 汞齐填补物
- 宫内节育器
- 铂
- 钽钉

昆虫或节肢动物叮咬

吸入物
- 动物皮毛屑
- 香烟
- 灰尘
- 面粉
- 霉菌
- 花粉

*几乎所有的处方药与非处方药都可引起荨麻疹

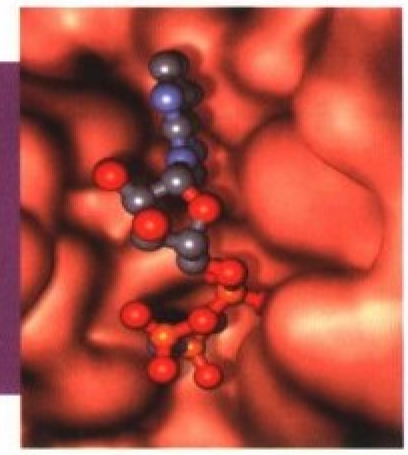
图12-7　荨麻疹

荨麻疹是由液体从皮肤小血管内渗出而形成的，表现为突发形成苍白色的风团和丘疹，但会逐渐消失。在此过程中组胺及其他介质释放而导致严重的瘙痒。较轻的急性荨麻疹可用抗组胺药治疗，而严重的急性荨麻疹可使用皮质类固醇类药物。其他一些特异性药物包括组胺H1受体拮抗剂塞替利嗪、赛庚啶、苯海拉明、非索那汀、安泰乐及氯雷他定。有时可同时加入H2受体拮抗剂或使用具有H1/H2受体共拮抗作用的药物，如三环类抗抑郁药(如多塞平)。慢性荨麻疹可用作用减弱的同化类固醇类、硝苯地平、氨苯砜、水杨酸偶氮磺胺吡啶、秋水仙碱、氨甲蝶呤、羟氯喹、中波紫外线B或补骨脂素和长波紫外线A联合疗法；赛庚啶可用于寒冷性荨麻疹，β-受体阻断剂可用于肾上腺素能性荨麻疹。

（张斌 译　杜冠华 校）

第十三章

维生素:缺乏与药物相互作用



概述

引起维生素缺乏的原因有很多,如饮食中维生素的供给不足、机体吸收或利用维生素障碍、维生素分解或排泄过多、全身性营养缺乏、某些疾病、以及维生素与药物间的相互作用等。

维生素通常分为水溶性维生素和脂溶性维生素两类。水溶性维生素包括维生素 B族和维生素C(抗坏血酸)。维生素 B族又包括: 硫胺素——维生素 B_1、核黄素——维生素 B_2、尼克酸(烟酸)——维生素 B_3、吡哆醇——维生素 B_6、氰钴胺——维生素 B_{12}、生物素、叶酸。脂溶性维生素包括: 维生素 A(视黄醇)、维生素 D族(包括麦角钙化醇——维生素 D_2、胆钙化醇——维生素 D_3)、维生素 E(α 生育酚)、维生素 K族(叶绿醌——维生素 K_1、甲基萘醌类——维生素 K_2、甲萘醌——维生素 K_3)。

水溶性维生素一般在体内贮存较少,因此这类维生素的体内浓度极易受酒精中毒、饮食(叶酸缺乏综合征)、长期厌食、呕吐、吞咽困难、腹泻、体重下降、器官衰竭早期、吸收障碍等因素影响。任何慢性脂肪吸收障碍性疾病均可导致机体脂溶性维生素的缺乏,如短肠综合征、胰腺功能不全、肠道菌群失衡、口炎性腹泻、Whipple病(肠脂肪肉芽肿症)和原发性胆汁性肝硬化等。

处理维生素缺乏有许多方法,包括: 预防,保证饮食中足够的维生素摄入; 额外补充,通过口服或静脉补充维生素; 治疗潜在基础疾病,以及去除与药物间的相互作用。

PDG

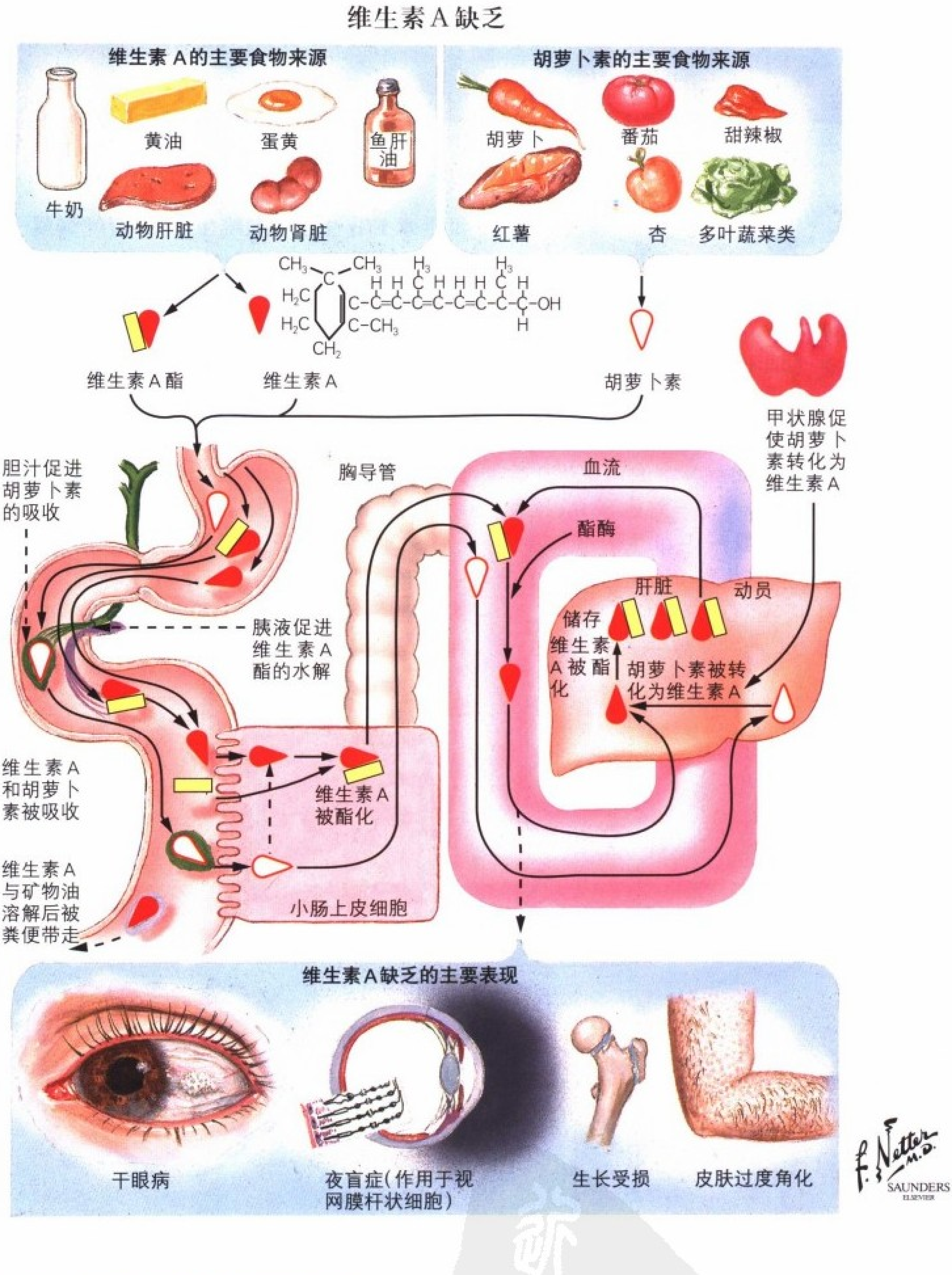


图13-1　维生素A(视黄醇)缺乏和其他脂溶性维生素

脂溶性维生素A的食物来源包括:奶油、鸡蛋、绿叶或黄色蔬菜,以及鱼油等。维生素A是由水果和蔬菜(如:苹果、卷心菜、甜瓜、胡萝卜、橙子、番茄等)中的黄色素前体(α、β和γ胡萝卜素)合成的。任何引起脂肪吸收障碍或肝脏中维生素A贮存减少的疾病均会导致生长紊乱、抗感染能力下降、上皮细胞结构和功能的破坏。这种缺乏之的主要表现有:干眼病(上皮角化引起结膜干燥)、夜盲症、皮肤过度角化。其他脂溶性维生素缺乏的主要表现有:佝偻病(维生素D缺乏)、脂肪泻(皮脂腺脂肪分泌旺盛和脂粪)(维生素E缺乏),出血时间延长(维生素K缺乏)。针对这些维生素的缺乏治疗主要通过补充相应的维生素。

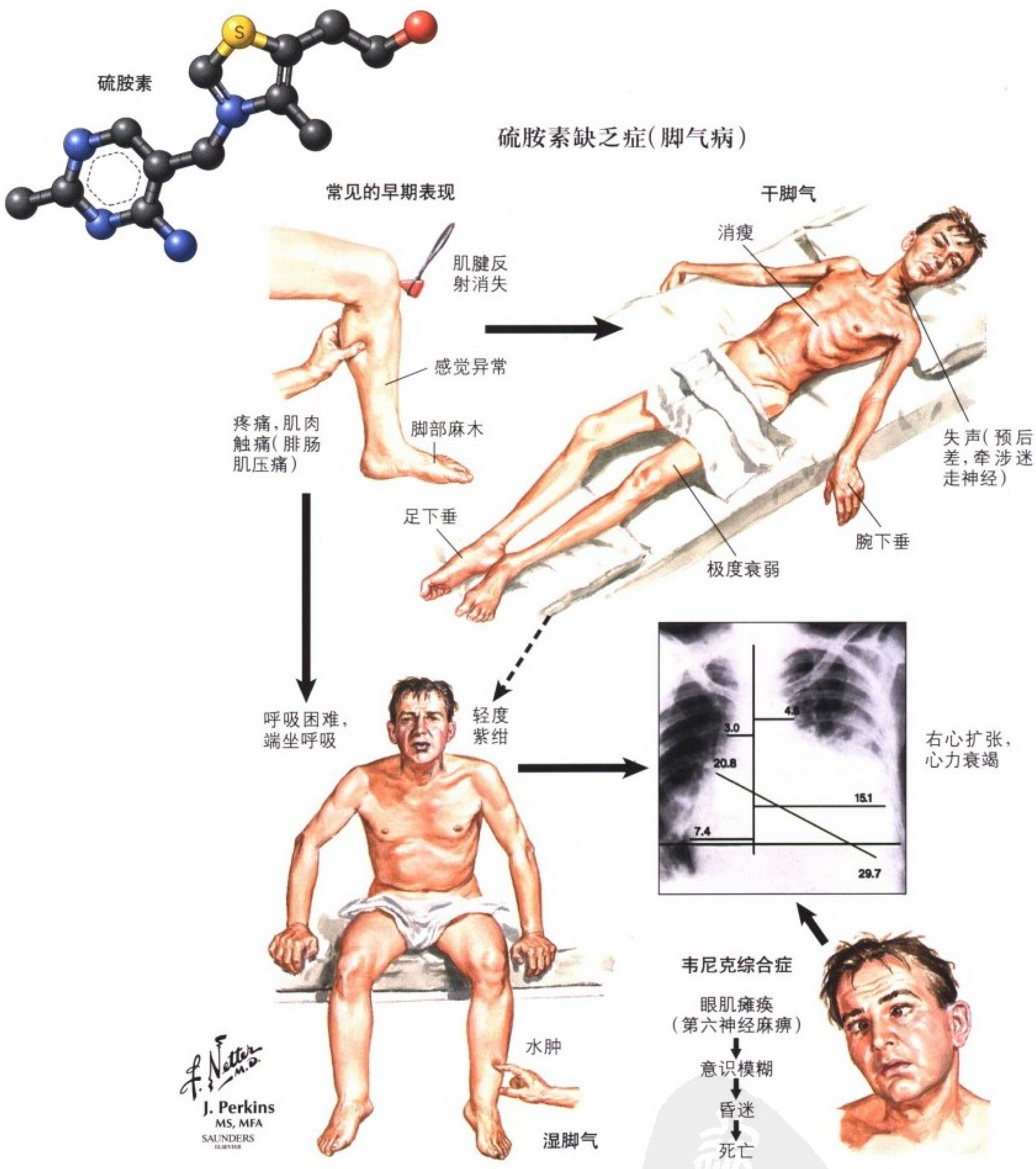


图13-2 维生素B_1(硫胺素)缺乏和其他B族维生素

维生素B族包括:硫胺素-维生素B_1、核黄素-维生素B_2、尼克酸(烟酸)-维生素B_3、吡哆醇-维生素B_6、泛酸、氰钴胺-维生素B_{12}、生物素、叶酸。主要的食物来源是谷物、糙米、麦芽、肉、鱼、乳制品和蔬菜。硫胺素缺乏症(脚气病)的特点表现为周围神经、大脑和心血管系统功能异常。由于嗜酒者日常饮食不能满足硫胺素的摄入,因此他们身上更常见上述症状。其他B族维生素缺乏的主要临床表现有:睑和阴囊的脂溢性皮炎(维生素B_2);皮肤、血液和中枢神经系统的功能的改变(维生素B_6);恶性贫血(维生素B_{12});厌食、恶心、呕吐和皮炎(生物素);巨幼细胞性贫血、腹泻和体重减轻(叶酸)。所有上述缺乏症的治疗通过补充相应缺乏的维生素可纠正。

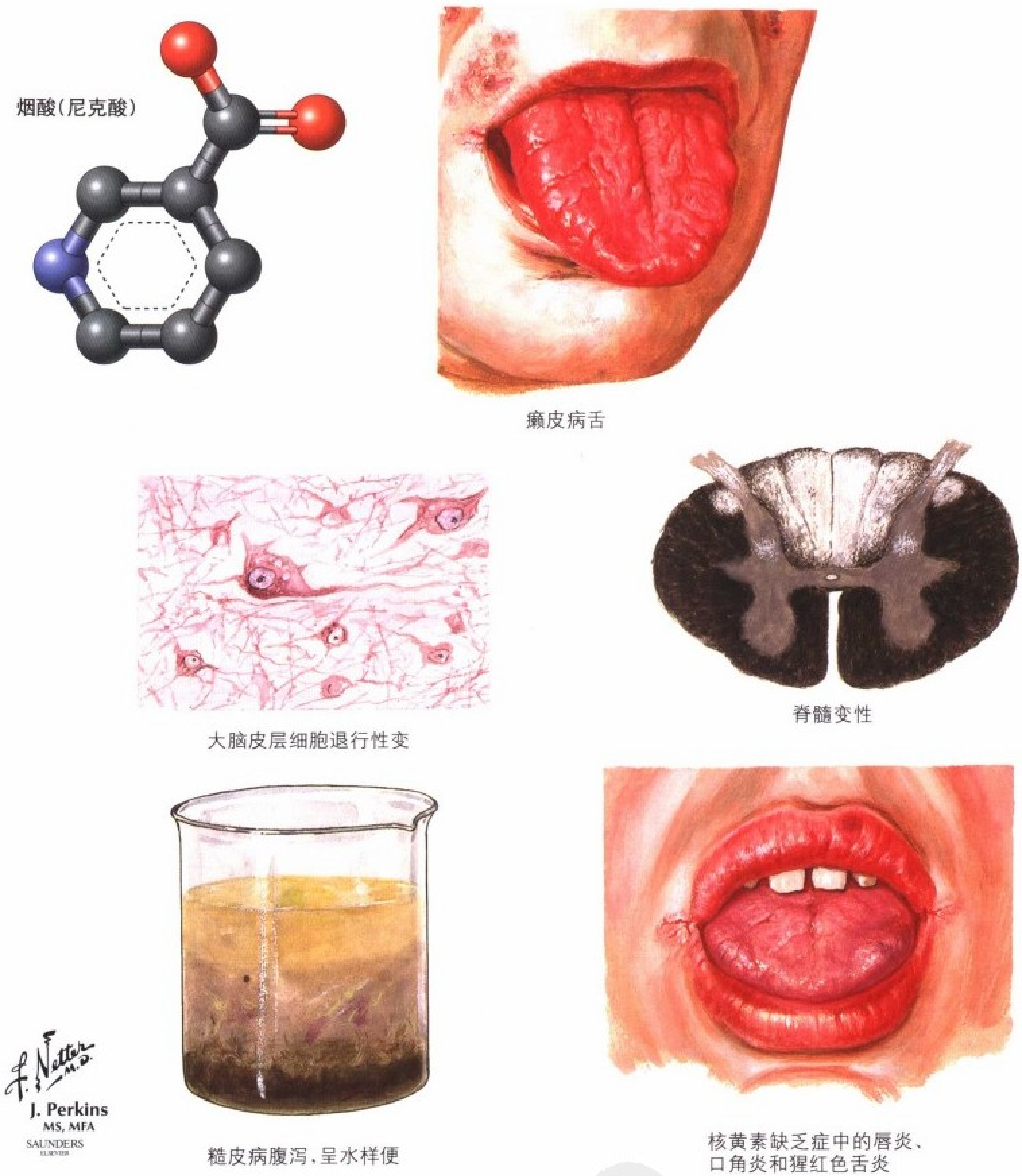


图13-3　尼克酸缺乏症（糙皮病）

水溶性烟酸（尼克酸）或者其铵盐（尼克酰胺）的缺乏主要是由于食物供给不足，或者吸收不良。常常与饮食中缺乏含有色氨酸的蛋白质有关，也可继发于胃肠道疾病或者长期嗜酒者。其缺乏常导致癞皮病，特征为皮肤、胃肠道、粘膜、神经及认知症状。大多数的皮肤症状包括唇炎（口角部红色的嘴唇和裂痕）、口角炎（放射于口角部位炎症和裂痕）和猩红色舌（与核黄素缺乏症相似）。中枢神经系统的症状从一般的郁闷、定向力障碍、记忆力下降、意识混乱、到谵妄、意识模糊。治疗则为补充疗法（若不能口服可采取肠外给药）。

PDG

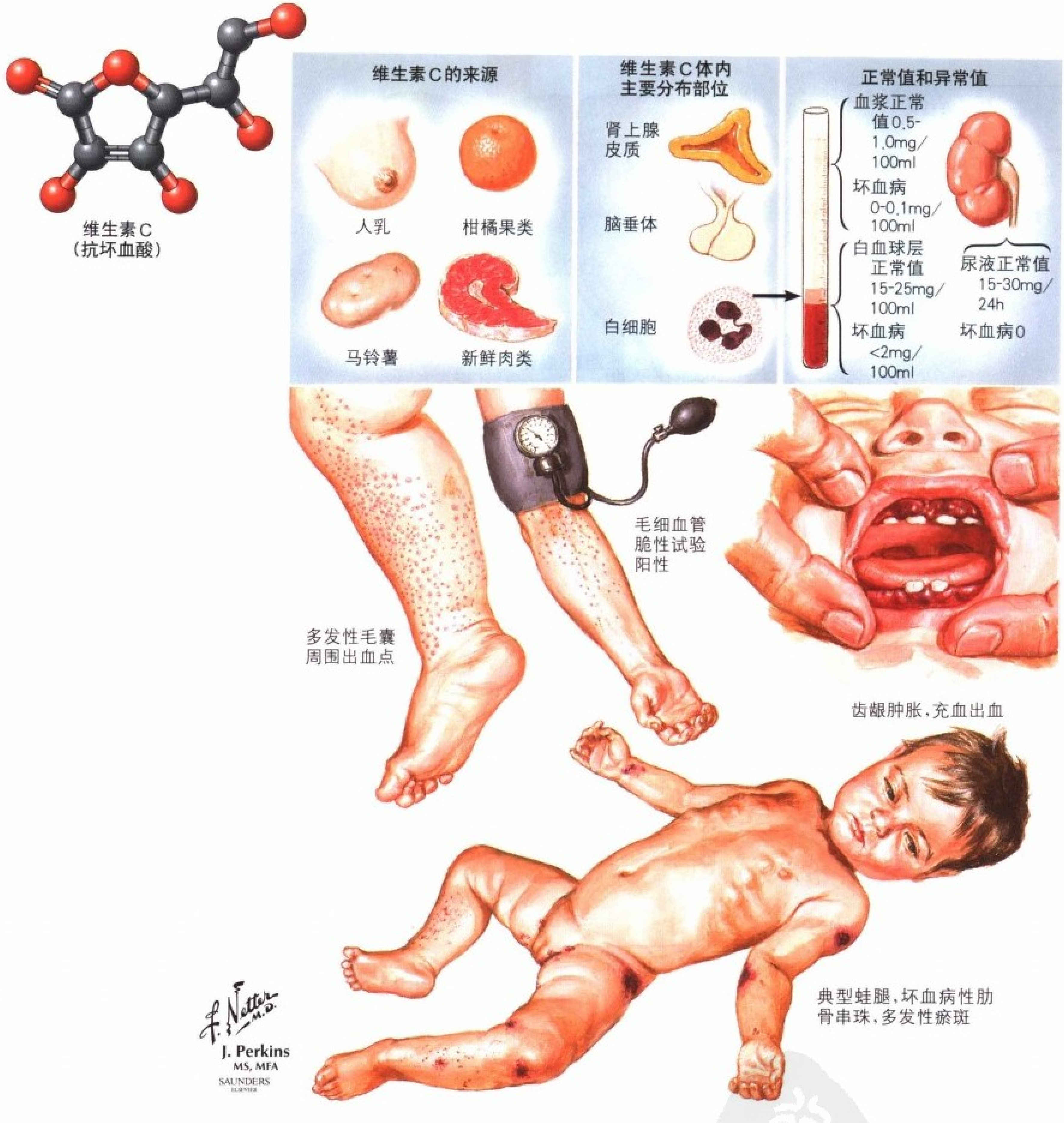


图13-4　维生素C缺乏症(坏血病)

水溶性维生素C(抗坏血酸)缺乏症发生与连接细胞间的基质的维持受损有关，这种基质对于结缔组织中胶原的形成和维持是必需的。其确切的机制还不清楚，但可能的原因是维生素C参加氧化-还原反应的能力。维生素C缺乏的症状包括骨和牙齿出现缺陷、肿胀、充血、牙龈出血、厌食、多发性出血斑点(皮肤变色包括有不规则的出血区)、毛细血管脆性试验阳性(检查血小板减少综合征)。治疗为常规的补充疗法。

PDG

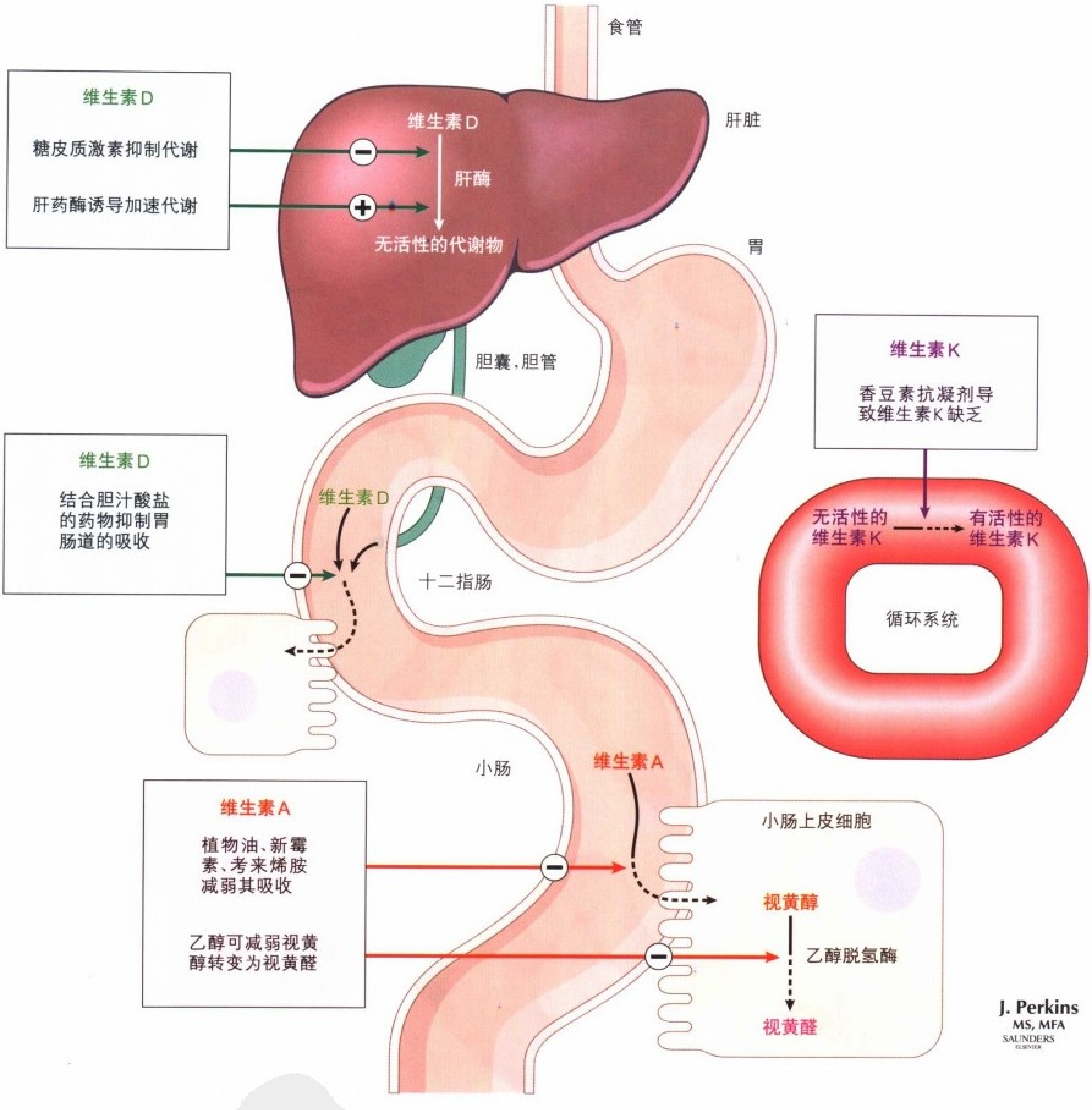


图13-5 脂溶性维生素与药物间的相互作用

维生素A：食物脂肪和胰脂酶对于维生素A从小肠的吸收是必需的（见图13-1），改变此过程的物质均可削弱其吸收，如植物油、新霉素、考来烯胺。因为乙醇与维生素A竞争乙醇脱氢酶，饮用大量的酒精减弱视黄醇转变为视黄醛（这将会导致，例如，夜盲症）

维生素D：结合胆汁酸盐的药物抑制胃肠道吸收维生素D；糖皮质激素干扰此维生素的肝酶代谢，肝酶诱导剂可以加速维生素D转化为无活性的代谢物。

维生素K：香豆素抗凝剂导致维生素K缺乏。

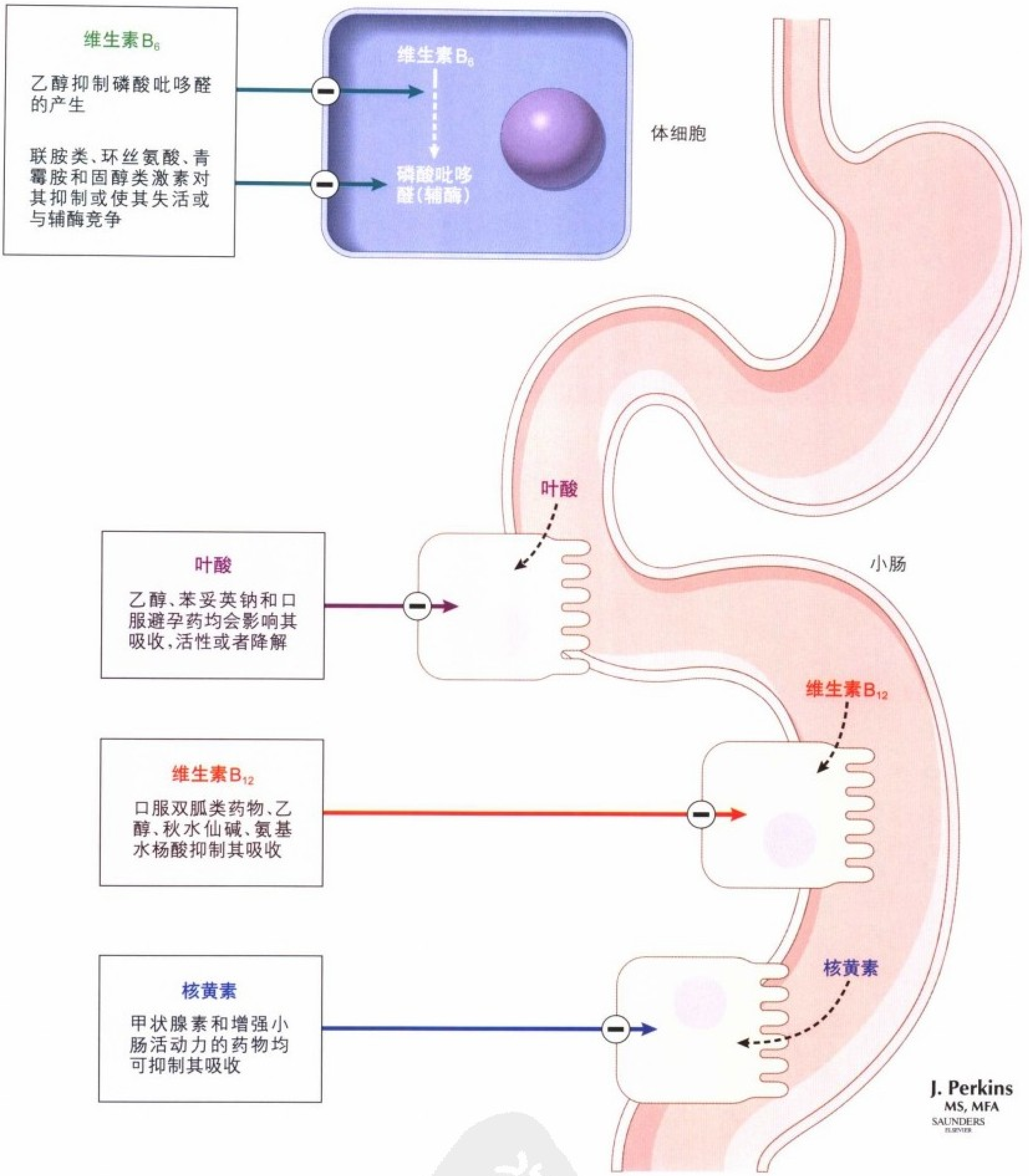
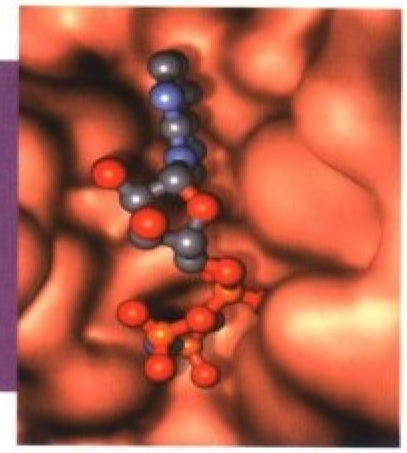


图13-6　水溶性维生素与药物间的相互作用

维生素B家族:影响叶酸的吸收、活性或降解的药物有乙醇、苯妥英钠、口服避孕药、水杨酸盐(竞争蛋白结合部位)、甲氨蝶呤(叶酸拮抗剂)。维生素B_6受乙醇(降低辅酶磷酸吡哆醛的产生)、联胺类(如异烟肼)(辅酶抑制剂)、环丝氨酸、青霉胺(使辅酶失活)和固醇类激素(与辅酶竞争)的影响。反过来,维生素B_6减弱了左旋多巴的效能和血浆苯巴比妥和苯妥英钠的水平。口服降血糖的双胍类药物、秋水仙碱、乙醇、氨基水杨酸影响维生素B_{12}的吸收。异烟酸酰肼、6-巯基嘌呤和5-氟脲嘧啶导致尼克酸缺乏;尼克酸抑制磺吡酮和丙磺舒的效应。甲状腺素和增强小肠活动力的药物均可抑制核黄素吸收。维生素C:阿司匹林和口服避孕药可以减少血浆维生素C的水平,此维生素可以改变肾脏对药物的排泄能力。

第十四章

药物过敏、滥用、中毒或过量



概述

药物过敏或者对药物的过敏反应，是药物副作用的一种类型。这些效应是由体液（包括抗体）或者细胞介导的免疫原性反应，这种反应可以是长期的或者短期的，局限于特定器官或者涉及全身的，症状轻微的或者危及生命的。药物过敏反应的临床症状是多样的，包括全身过敏性反应（过敏性休克，危及生命的脉管系统病变[例如血管扩张或水肿]以及和休克相一致的细支气管病变[如支气管收缩]；支气管痉挛、皮炎、发热、粒细胞减少（血液中中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞数目的异常下降）、溶血性贫血（血液中红细胞数量异常减少）、肝炎、系统红斑性狼疮综合征、肾炎或者肺炎（肺部感染）；血小板减少症（血小板数目异常下降）脉管炎（血管或者淋巴管的炎症）。药物过敏反应的典型特征是有过此药或者结构相似药物的接触史，与剂量无关，与药物原有效应无关（同药物的治疗或毒性效应无关）；用药理性拮抗药解救无效。

药物滥用（成瘾）是一个多方面的问题，常常是精神社会多种复杂因素综合的结果。遗传因素也被认为在某些病例中起一定的作用。药物滥用最简单的定义为持续的、不正确的、非医疗的使用一种药物，而且有着预知的与治疗起着相反作用的或者其他后果。在某种程度上说来任何一种产生可见的精神效应药物都在被某些地方、某些人所滥用。此外许多药物滥用者同时滥用1种以上的药物。因此，滥用的药物是非常多的，包括一些认为提高情绪或者身体功能的物质或者是作为精神放松的药物（促同化激素类、蘑菇、策划药、致幻药、吸入剂、大麻、尼古丁）。这个章节主要讨论一些被滥用的治疗药物的主要类别。

药物中毒或者过量可能是偶然的（医疗失误或者是家中误服）或者是故意（试图自杀），涉及的物质包括药剂（常常是镇痛药，而且是非处方药），清洁剂，化妆品，植物及其提取物。毒性的症状和持续时间依赖于药物的类别、摄入的量以及暴露部位。其机制可能是特异的（受体介导的反应）或者非特异的（组织坏死）。这个章节主要讲述选择性药理制剂的毒性。

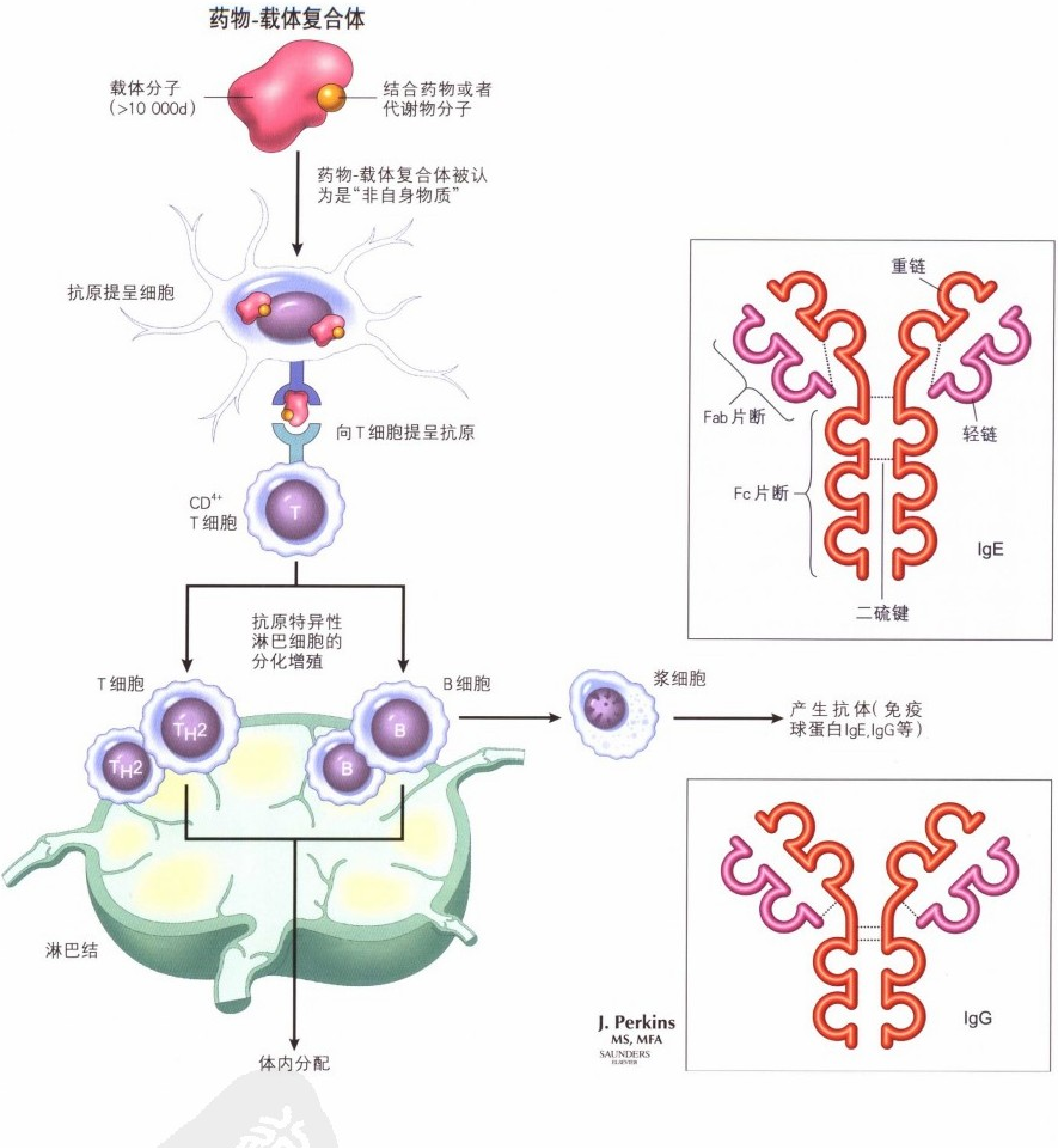


图14-1　药物的过敏反应

仅有少量分子量>10 000d的药物本身足以引起过敏反应。通常情况下免疫应答的发生常常由一个小的药物分子、代谢物、赋形剂(处方中的物质)共价结合在一些内源性大分子物质上(载体),如蛋白质,启动过敏反应。虽然在初次接触这种物质时不会产生过敏反应,但免疫系统会被激活,淋巴组织中的T细胞和B细胞的抗原特异性抗体分化增殖,一些仍留在原处(如记忆细胞),临床呈现静止期,直到再次接触抗原(药物-载体复合物)。再次接触抗原的反应可能是速发的、严重的,甚至对于小剂量的药物即可触发反应。四种类型的过敏反应常常是有区别的:全身性的、细胞毒性的、脉管免疫综合征、细胞介导的。治疗常常包括对症治疗和生命体征的维持。

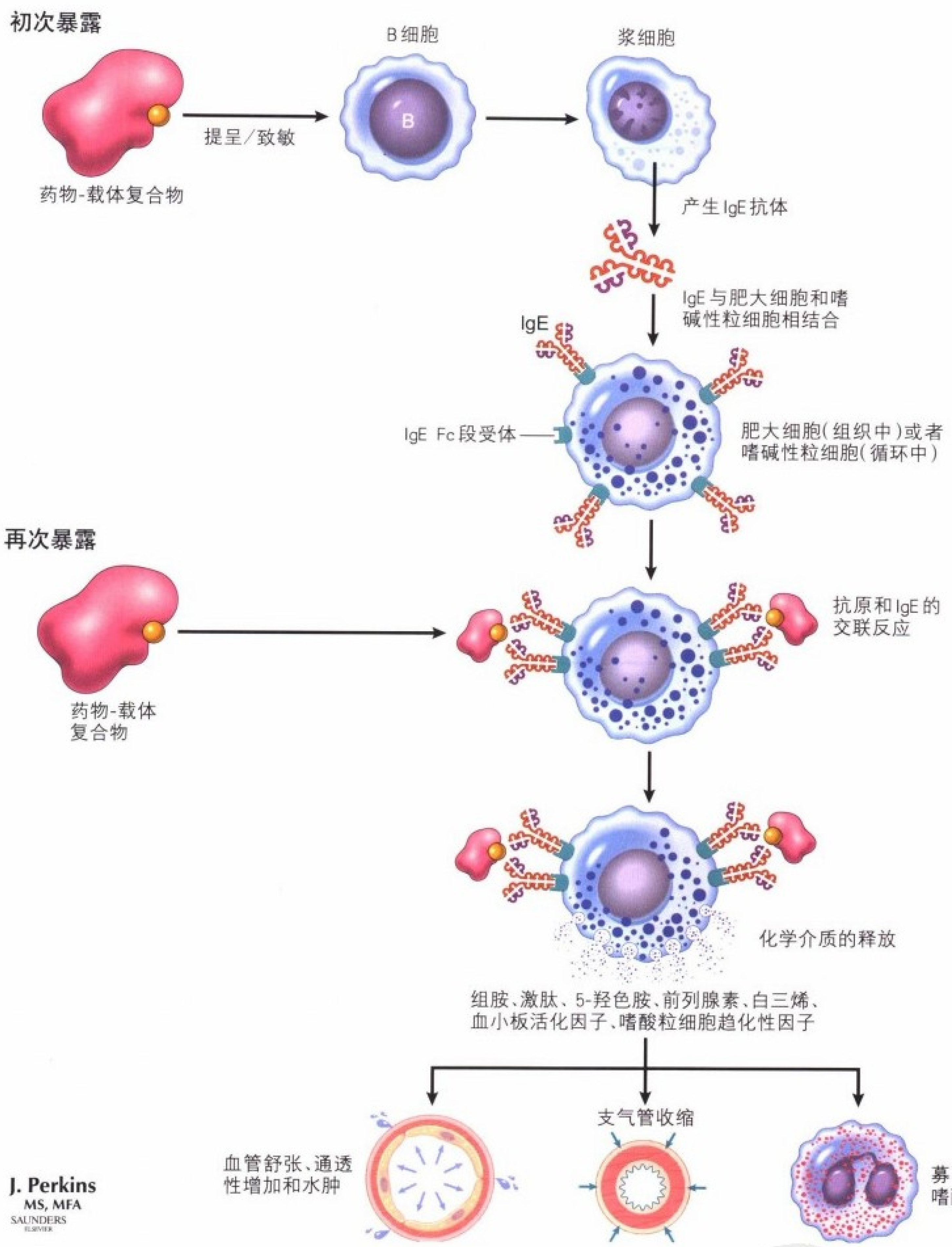


图14-2　I型变态反应(速发型超敏反应)

机体初次暴露于药物抗原(药物-载体复合物)以后，B细胞被巨噬细胞和白介素转化为表达IgE/受体的细胞，该细胞可进入血循环(如嗜碱性粒细胞)或者存在于组织中(如肥大细胞)。再次暴露于药物抗原将导致相邻两个IgE受体成对结合，进而释放许多化学介质如组胺、激肽、5-羟色胺、前列腺素、白三烯、血小板活化因子和嗜酸性粒细胞趋化性因子。组胺或者其他生物活性物质释放入血后导致血管扩张、组织肿胀。如果发生气道阻塞，血压下降，心律失常，甚至可能危及生命。I型变态反应发生较为迅速(数分钟内)，临床表现常与昆虫叮咬，外源性哮喘和季节性鼻炎的症状相似。

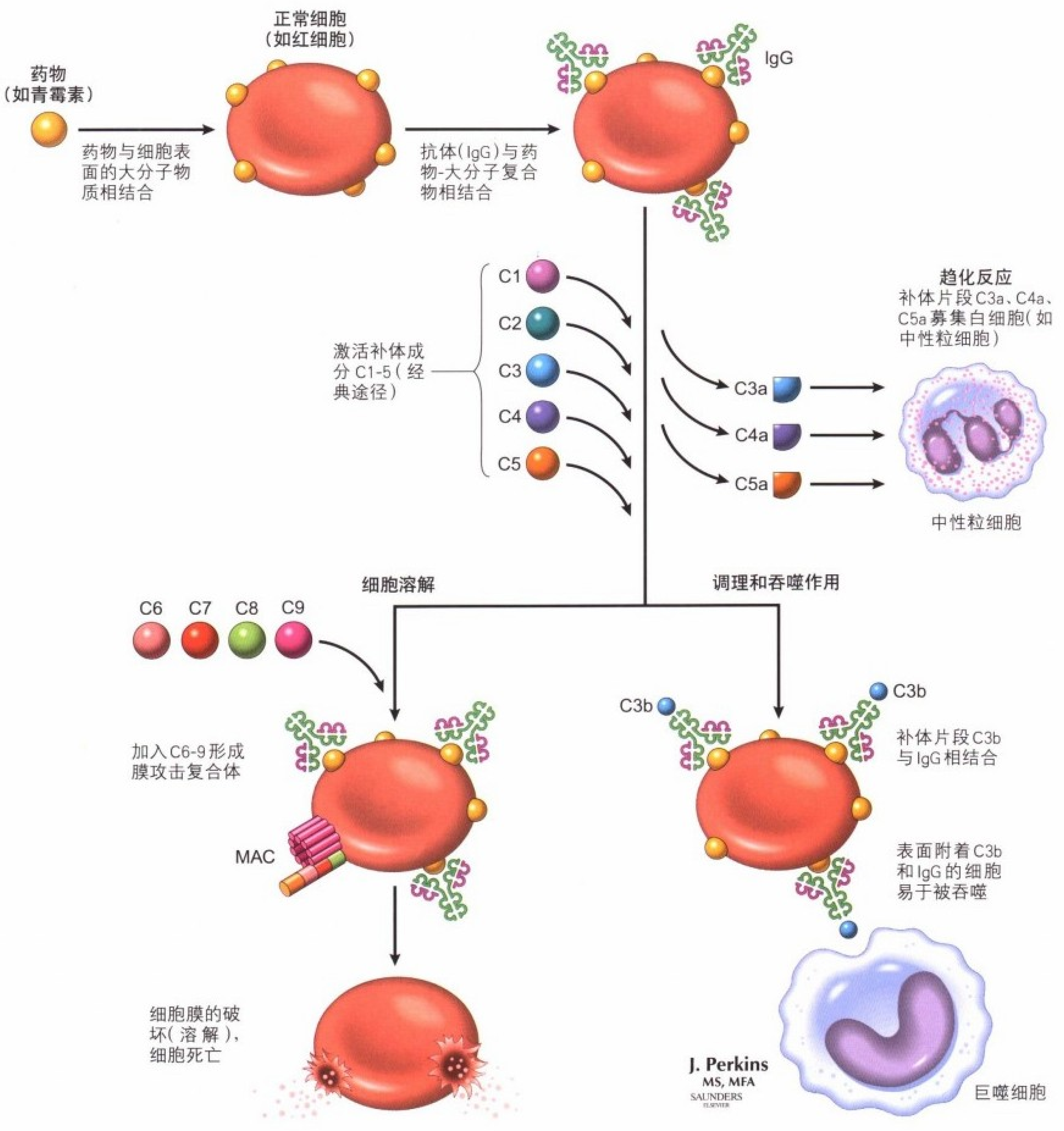


图14-3　Ⅱ型变态反应（细胞毒性反应，自身免疫反应）

如果抗原（药物）-抗体（IgG）复合物黏附到细胞表面，免疫反应即可损伤或者杀死该细胞。这种效应之所以发生是因为复合物结合后激活了补体成分，补体是血循环中的一个蛋白家族，正常时以非活性形式存在，直到被一个合适的刺激所激活。激活的补体成分常常直接作用于微生物，但当补体直接作用于细胞时，补体会导致细胞溶解或者死亡，促进吞噬反应，吸引中性粒细胞（趋化反应）并刺激其他炎症反应。最常见的例子是青霉素的过敏反应。青霉素与红细胞结合后激活补体，进而引起细胞损伤或者坏死，导致药物诱发的自身免疫性溶血性贫血，粒细胞缺乏和血小板减少症。

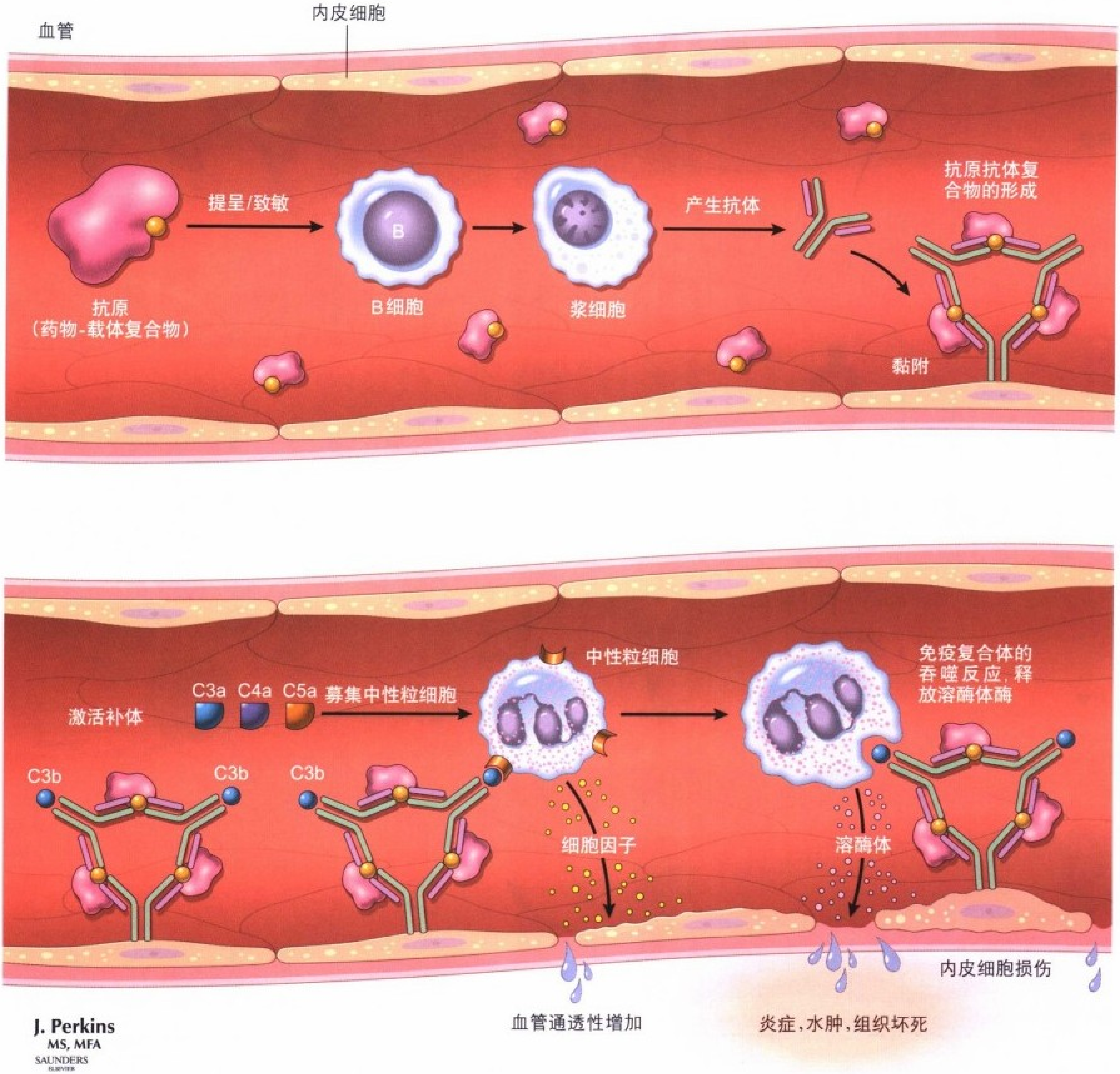


图14-4　Ⅲ型变态反应（免疫复合物型反应，血清病型反应，阿图斯反应）

如果药物抗原-抗体复合物黏附到血管组织细胞上，免疫反应不仅攻击抗原抗体复合物，也攻击复合物所黏附的正常细胞。这种结果会导致血管细胞的损伤和坏死。激活的补体成分，炎症和脉管炎损害血管壁，导致出现血清病的症状，包括不适、发热、皮疹、关节痛、淋巴结病、肝炎、手部和脚部的特征性皮疹。

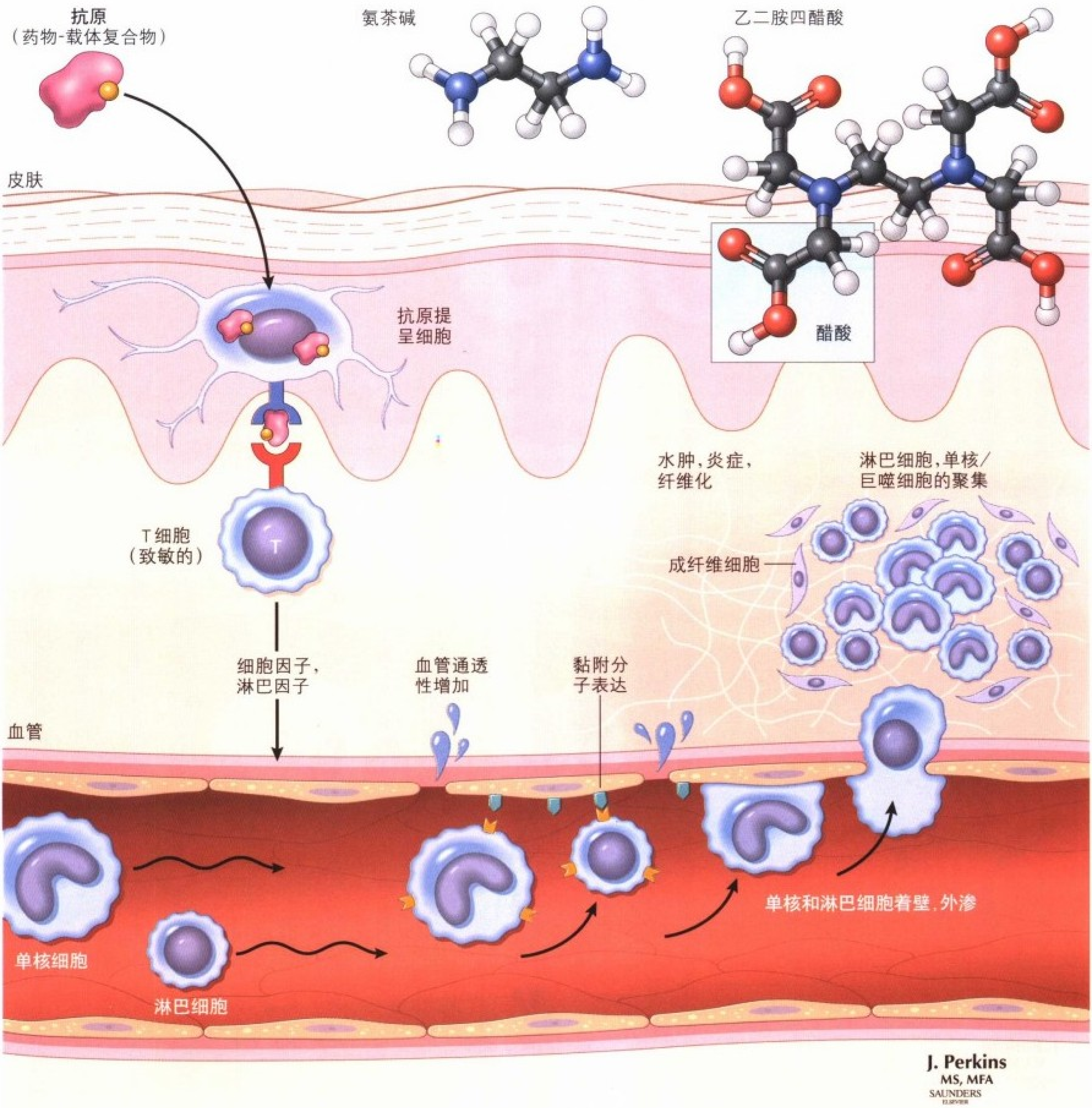


图14-5　Ⅳ型变态反应（细胞介导型反应，迟发超敏型反应，接触性皮炎反应）

当皮肤或者粘膜下接触药物抗原时，该抗原即可与T淋巴细胞表达的抗原特异性受体相结合。这种结合可刺激淋巴细胞释放信号分子（淋巴因子），从而激活巨噬细胞，引起周围区域的炎症反应。这种细胞介导的反应（包括致敏的T细胞）较体液免疫反应（涉及抗体的）缓慢。可引起Ⅳ型免疫反应的相关药物包括氨茶碱（用于药物增溶剂）和EDTA（常用于局部或者眼部制剂的保存）。

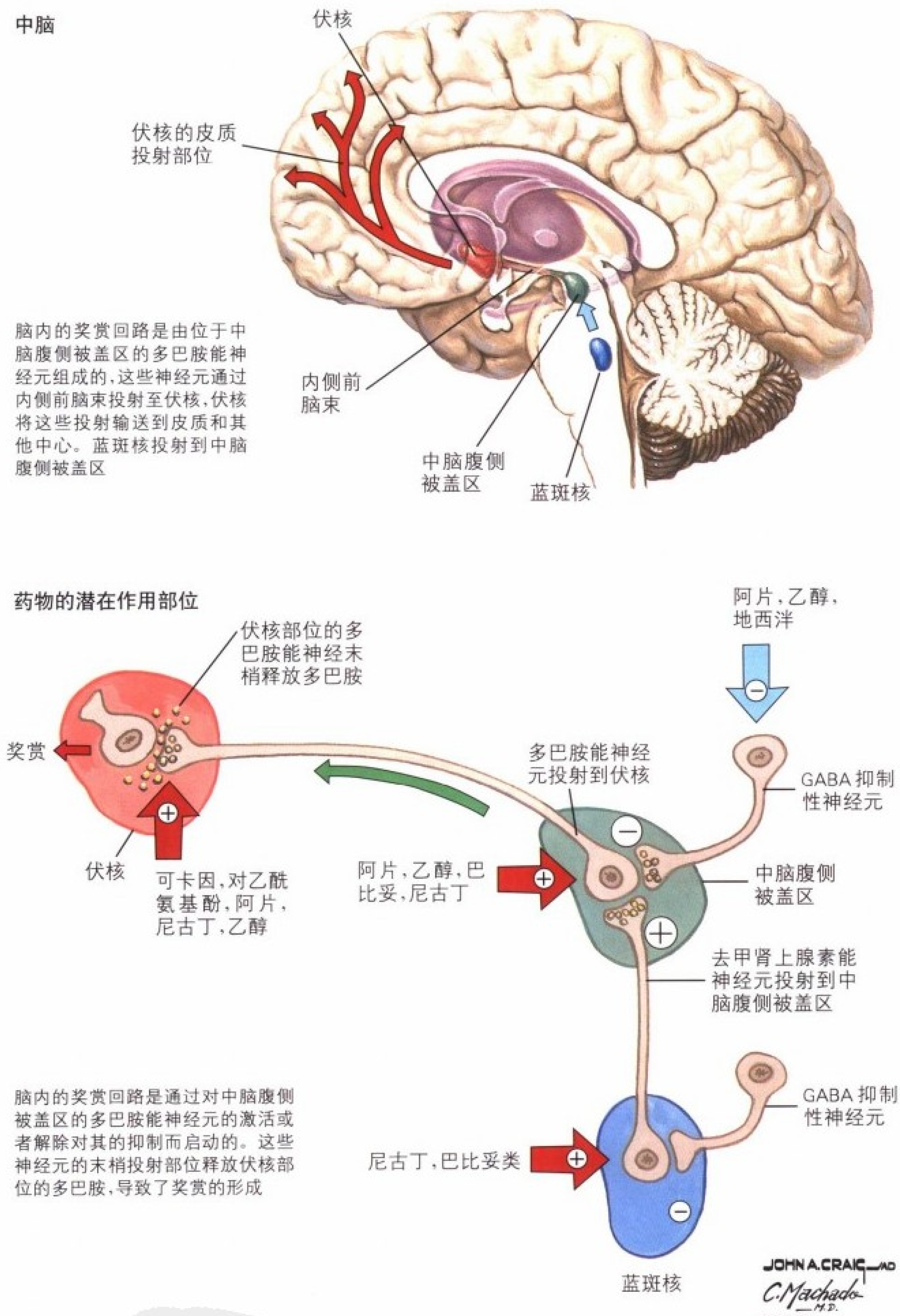


图14-6 脑奖赏回路

药物滥用包括2个因素，精神社会的（如，家庭情况，周围的压力）和内源性的（如遗传性，酶水平）。药物滥用的药理机制包括对药物的治疗起作用的中枢神经递质系统。脑中内源性的欣快感和奖赏通路对于情感和学习（生存）是非常重要的，因为遗传因素，过量应用或者其他因素，在药物滥用中，这个通路被认为是过度激活的。脑中的奖赏通路包括神经通路、皮质、皮层下核团，尤其是边缘区域。这些区域中最重要的是投射到伏核，然后到皮层或者其他中心的中脑腹侧被盖区的多巴胺能神经元。另外，投射到中脑腹侧被盖区的蓝斑核的去甲肾上腺素能神经元也起一定的作用。中脑腹侧被盖区的多巴胺能神经元过度激活或者是抑制的解除是不同物质滥用的常见原因。

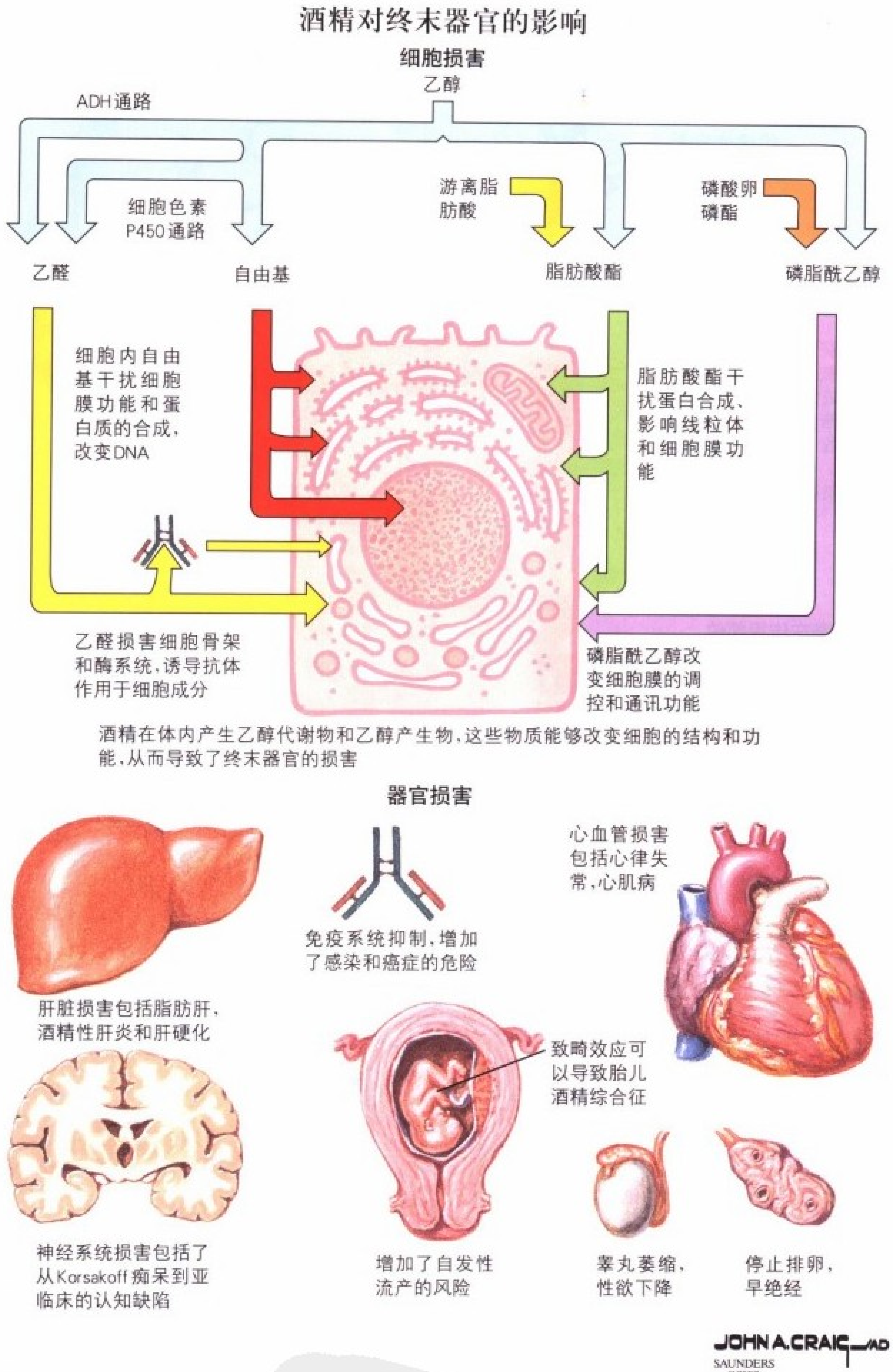
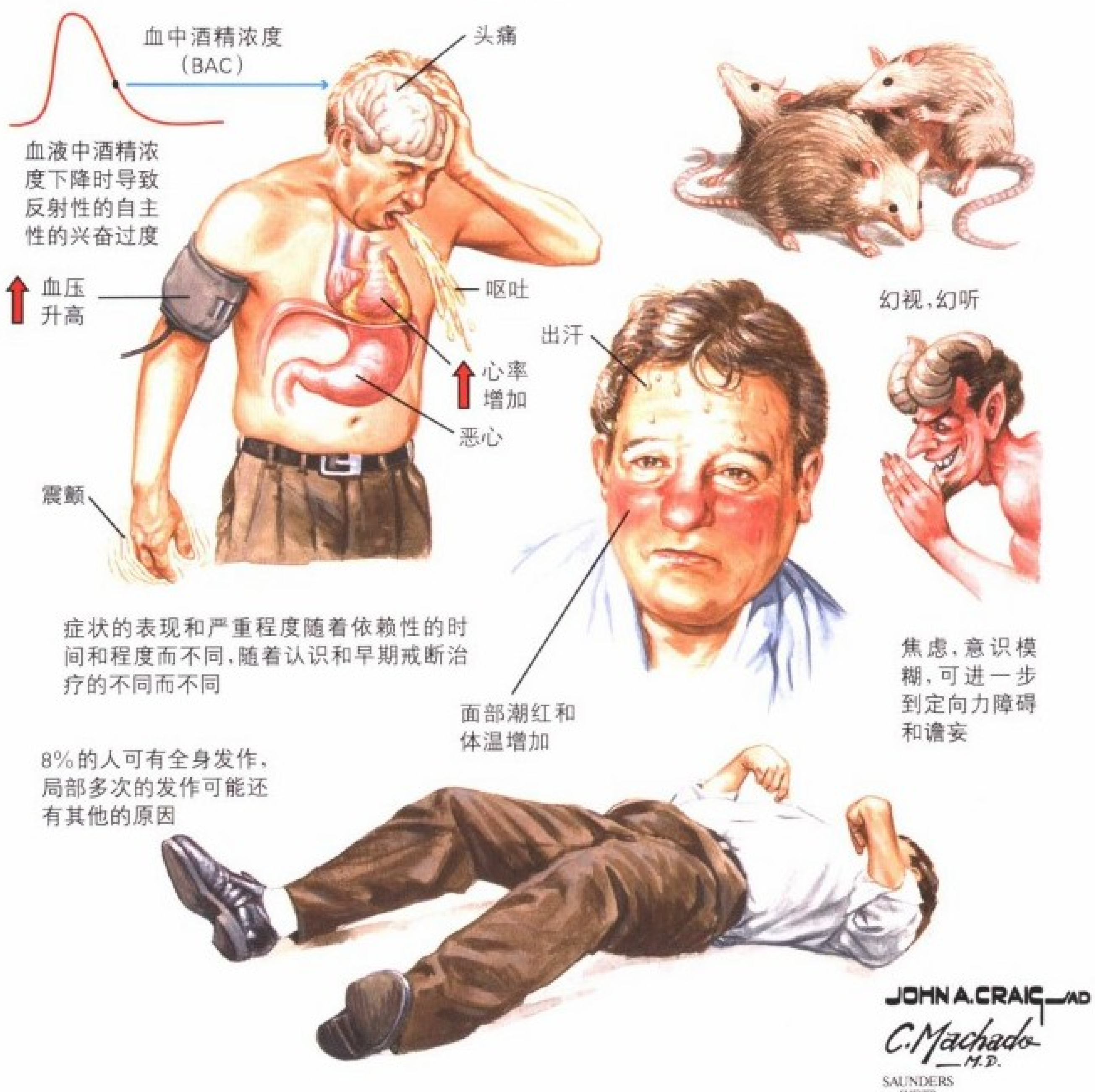


图14-7 乙醇的毒副作用

短期或者长期过量饮酒无论对个人和社会来说都能导致广泛的问题。酒精的终生依赖率估计为10%-15%，住院患者中大约有30%的男性和10%的女性为酒精相关性疾病。乙醇通过胃肠道快速吸收，分配至体内所有的细胞中，并可以很快通过胎盘循环。低浓度乙醇的安全代谢分为两步：第一步通过乙醇脱氢酶生成乙醛，然后通过醛脱氢酶生成乙酸。高浓度时这条通路饱和，因而通过其他通路的产生毒性副产物。由于乙醇分布于全身，过量饮酒的毒性结果常常会涉及每一个器官。

酒精戒断



酒精戒断分期

	第一期	第二期	第三期
饮酒后时间(小时)	24　36(高峰)　48	(48-72)	(72-105)
症状	轻度到中度的焦虑、震颤、恶心、呕吐、出汗、心率加快、血压升高、睡眠障碍、幻觉、错觉发作	一期症状的加重期，有严重的震颤、易怒和幻觉	急性器质性精神病(谵妄)、意识模糊、定向力障碍、伴随严重的自主综合征

1期戒断症状常常是自限的。仅仅少数的病例进展至2和3期。
早期快速正确的治疗是防止进展的最好方法。

图14-8　乙醇滥用的治疗

酒精的突然戒断常常伴发有兴奋性的中枢神经症状，如精神错乱，潜在性的致死性的癫痫发作，过去药物治疗通常局限于二硫化四乙基秋兰姆，该药可以抑制乙醛脱氢酶。当饮用乙醇时，乙醛的聚集会产生一种不快感，因此就会阻止乙醇的滥用。纳洛酮和阿坎酸是一种新的选择。纳洛酮是一种阿片受体拮抗剂似乎有着额外的特性(可能是非依赖性)，当与精神社会联合治疗时，可以减少复发的机会。阿坎酸似乎可以通过对谷氨酸受体的NMDA亚型的调节来增强节制的作用。

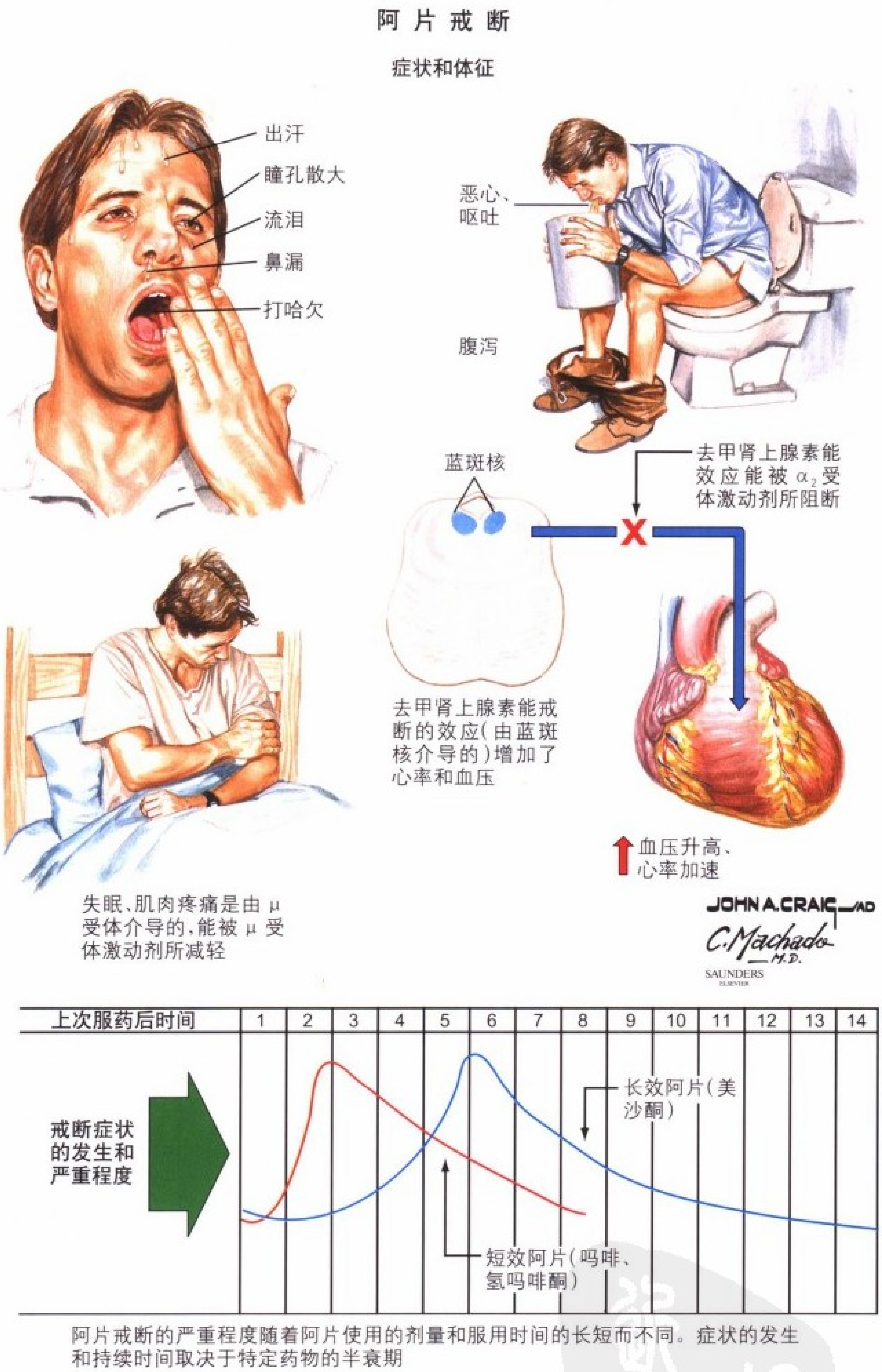


图14-9　戒断：阿片类、地西泮、巴比妥类

长期滥用药物的患者突然中断药物会导致戒断综合征。总的来说，这些症状与药物所诱导的症状相反，中枢神经系统兴奋性药物的戒断引起的症状是抑制性，中枢神经系统抑制性药物的戒断引起的症状是兴奋性的。戒断症状发生的速度和严重程度可以通过缓慢停药减轻，而不是突然停药来缓解。特别迅速的戒断，尤其是中枢神经系统抑制药例如乙醇和巴比妥类药物甚至可能危及生命。

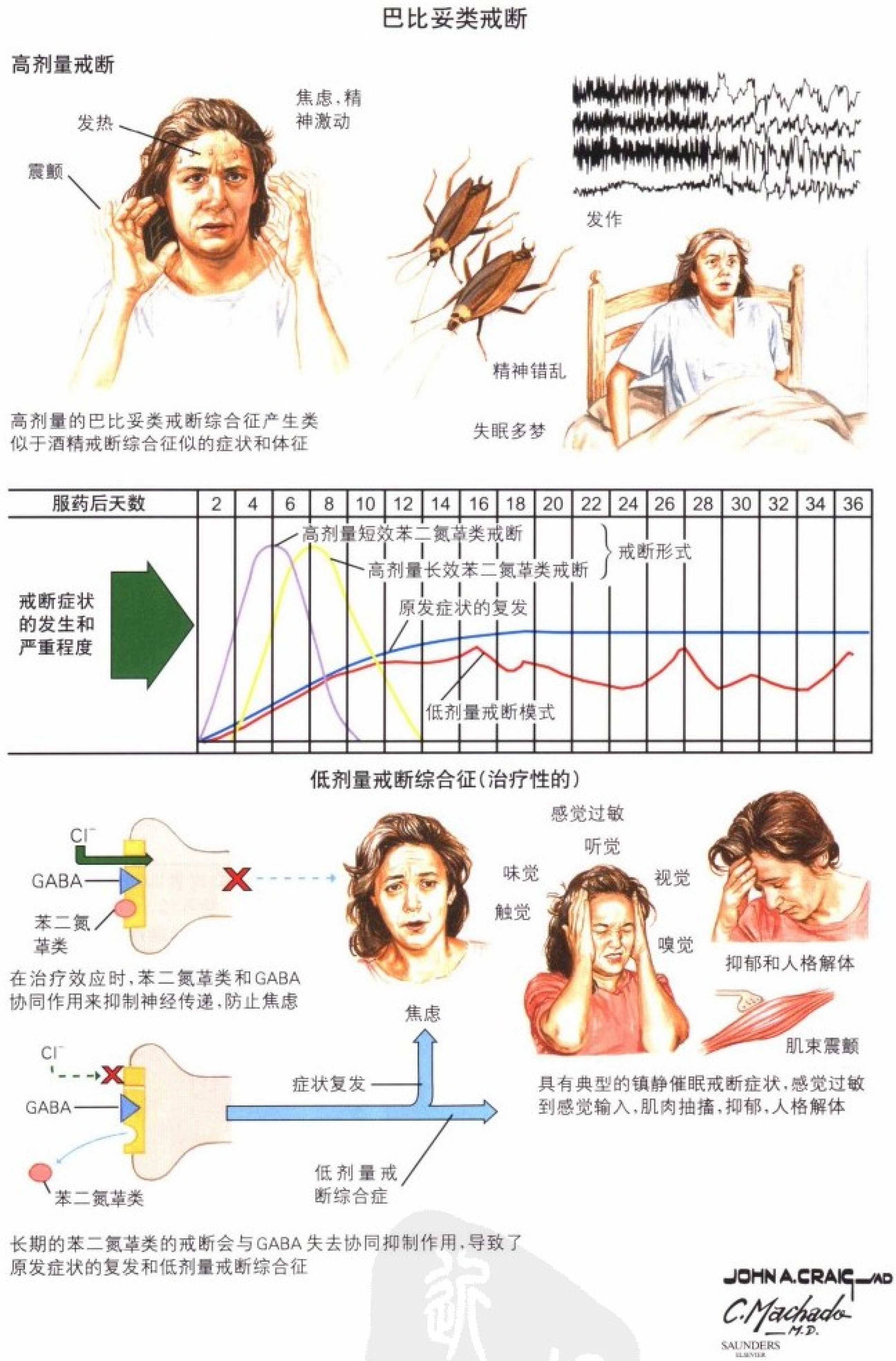
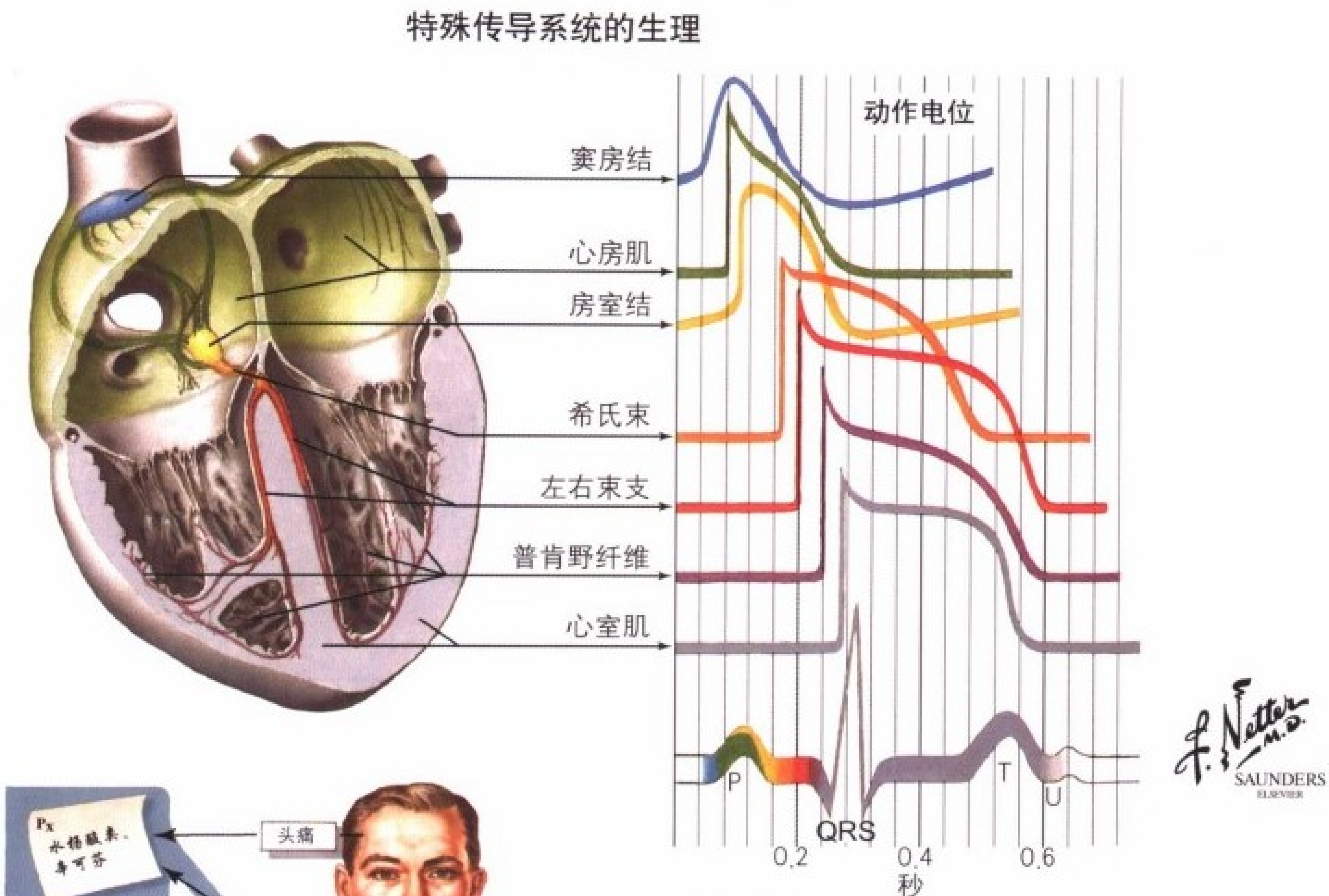
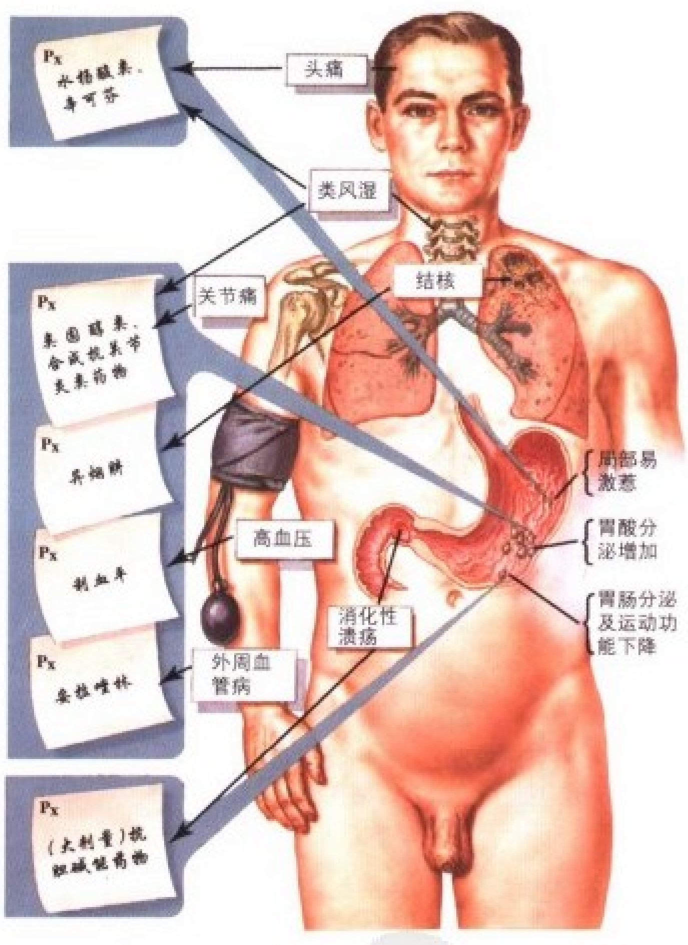


图14-9　戒断:阿片类、地西泮、巴比妥类(续)

阿片类药物的戒断症状包括流感样症状,腹泻(而不是阿片诱导的便秘)和一些肾上腺素能受体介导的效应。阿片戒断症状可以被阿片替代物(美沙酮)或者 α_2 肾上腺素受体激动药所缓解。巴比妥类药物的戒断症状在治疗剂量(低剂量)时非常轻微,但长期高剂量滥用在戒断后可能发生严重后果(心动过速)。





毒性症状

综合征	临床表现	相关毒性
拟交感神经药	中枢神经系统兴奋、发作、心动过速、高血压、瞳孔扩大	可卡因、咖啡、茶碱、安非他命
抗胆碱能药物	幻觉、粘膜干燥、瞳孔散大、肠鸣音减弱、皮肤干燥、心动过速、发作	阿托品、三环类抗抑郁药、抗组胺药、吩噻嗪
胆碱能	中枢神经系统兴奋或者抑制、心动过速或过缓、瞳孔缩小或扩大、腹泻、流涎、出汗、麻痹	有机磷、毛果芸香碱、乙酰胆碱
阿片	中枢神经系统抑制、瞳孔缩小、低通气、低血压、对纳络酮有反应	海洛因、可待因、二氢可待因、羟考酮
5-羟色胺	精神状态改变、肌张力增高、反射亢进、高热、颤抖	单胺氧化酶抑制剂＋选择性5羟色胺再吸收抑制剂(SSRI) 单胺氧化酶抑制剂＋度冷丁 选择性5羟色胺再吸收抑制剂(SSRI)＋三环类抗抑郁药 选择性5羟色胺再吸收抑制剂(SSRI)过量

图14-10　拟交感神经药

偶然或故意过量使用拟交感神经药会产生类似自主神经系统中交感神经被激活的症状。因此，这些药物的中度过量的常见效应包括瞳孔散大、出汗(大量出汗)、心动过速、高血压；中枢神经系统兴奋和癫痫发作是严重过量的常见表现。交感神经系统可以被直接作用于肾上腺素受体(α 或者 β 肾上腺素受体激动药)的药物、或者间接通过增加去甲肾上腺素释放的药物、或抑制肾上腺素重摄取的药物(可卡因)、以及抑制肾上腺素相关的第二信使降解的药物(如高剂量的黄嘌呤类如咖啡因和茶碱可抑制磷酸二酯酶)等过度刺激。对这些药物过量引起的反应的治疗通常需要支持疗法。

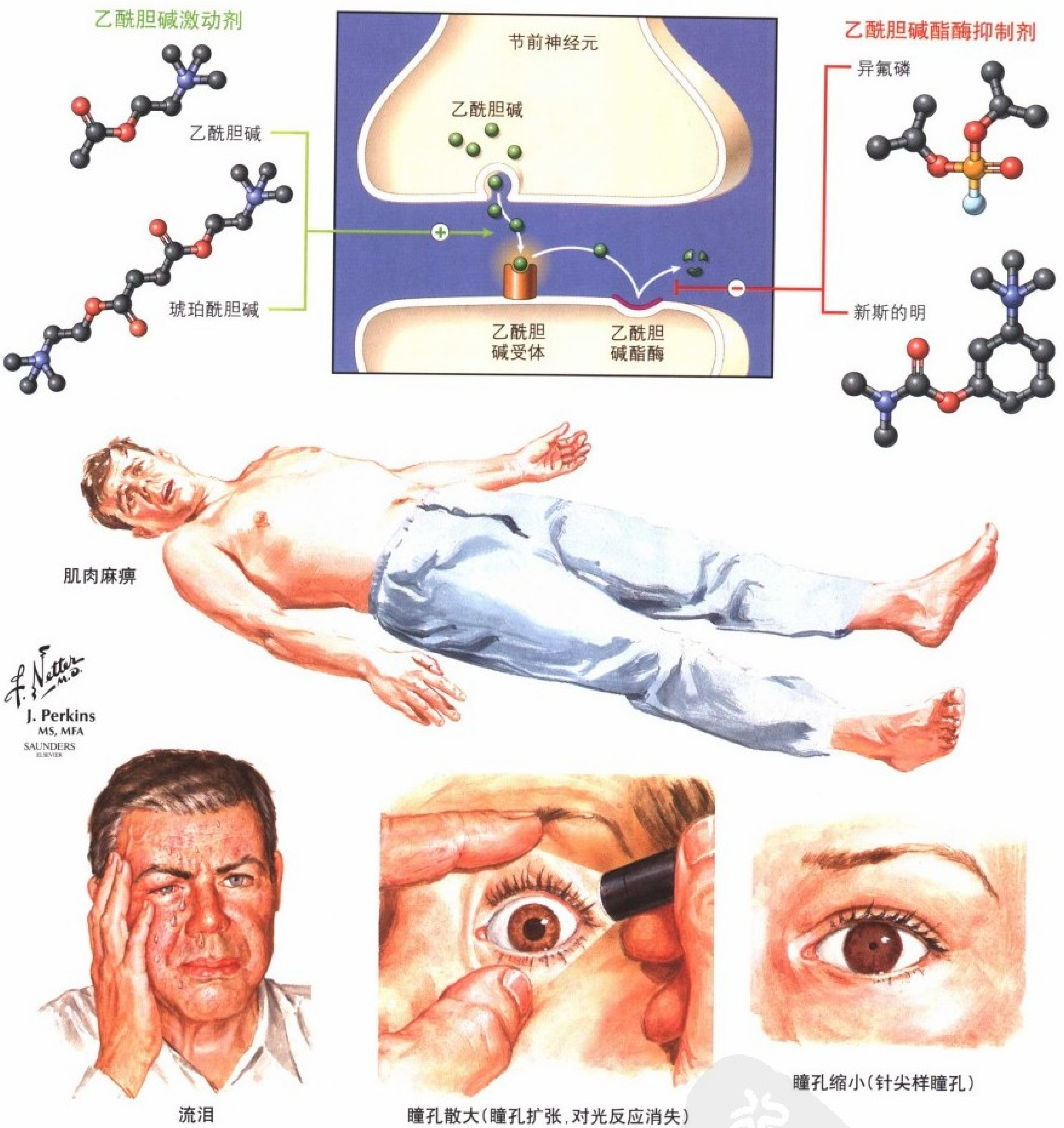


图14-11　胆碱能药物

偶然或故意过量应用胆碱能类药物会产生类似自主神经系统和交感神经被激动的症状。由于交感或者副交感神经的节前胆碱能受体的被激动，因此胆碱能药物对自主神经系统的作用是混合的。药物过量能导致肌肉麻痹、瞳孔缩小或者散大、心动过缓或者过速、中枢神经刺激或者抑制、流涎、流泪、发汗和腹泻。胆碱能受体可以被起直接作用的激动剂（如乙酰胆碱、琥珀酰胆碱）或者通过增加乙酰胆碱作用起间接作用的药物如有机磷酸盐抑制乙酰胆碱酯酶（毒扁豆碱、新斯的明、滕喜隆、某些杀虫剂和神经毒气等）过度激动。对过量应用此类药物引起的反应的治疗包括对症支持治疗，尤其是对呼吸系统的支持治疗，以及其他的一些措施。

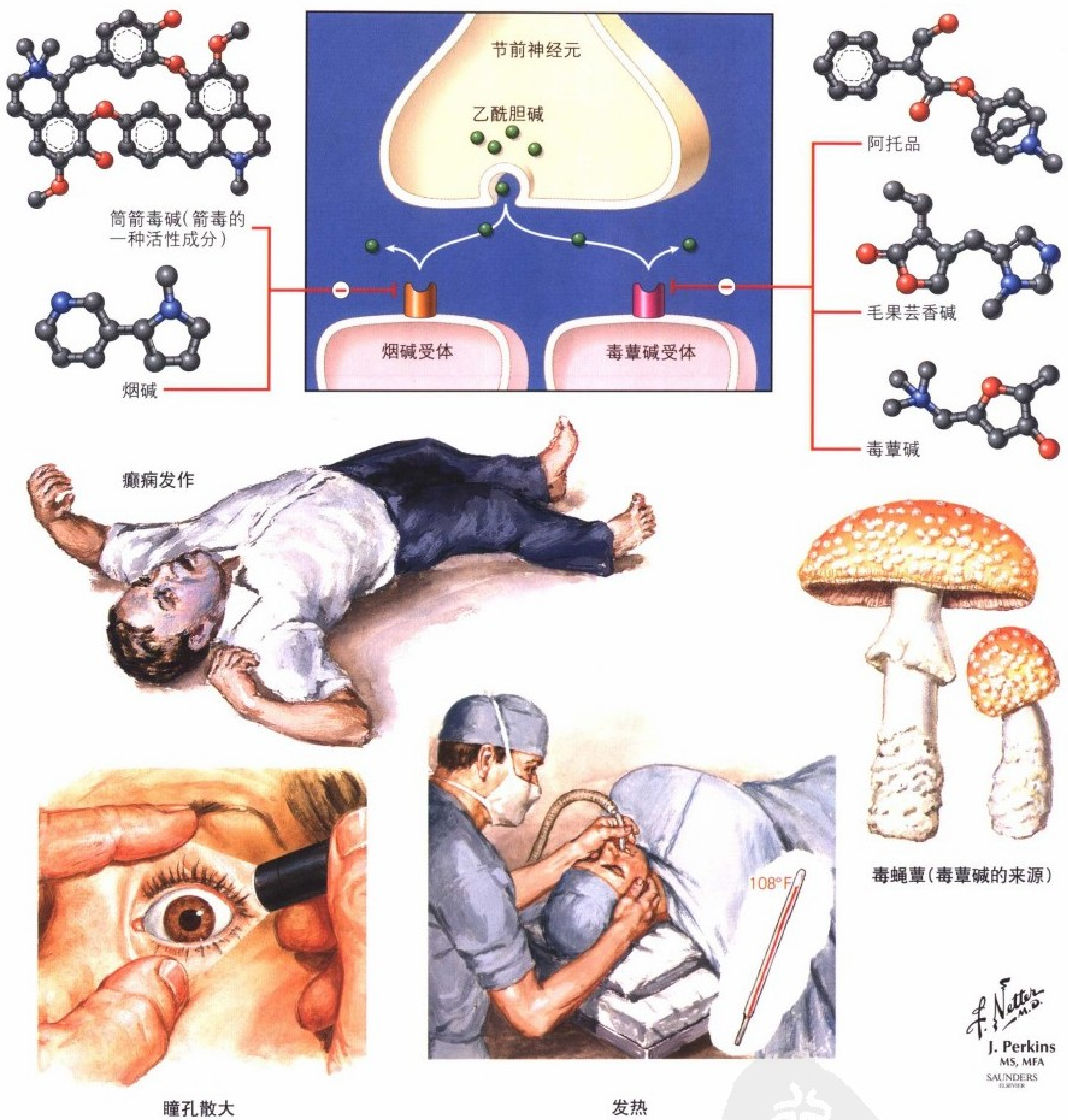


图14-12　抗胆碱能药物

偶然或者故意过量使用抗胆碱能药物产生的效应来自于SNS（运动神经系统）中骨骼肌部位（如箭毒的效应）和ANS（自主神经系统）中节前神经元突触部位的N型胆碱能受体的阻断（如尼古丁的效应），也可能产生于平滑肌、心肌以及ANS中腺体的M型胆碱受体阻断效应（如阿托品）。过量时的症状包括骨骼肌麻痹，瞳孔散大，心动过速，胃肠道活动力下降，粘膜、皮肤干燥，精神错乱，幻觉和癫痫发作。对过量应用此类药物引起的反应治疗包括对症支持治疗，尤其是对呼吸系统的支持治疗，以及其他的一些措施。



图14-13 5-羟色胺能类

5-羟色胺过量是由于偶然或者故意过量使用直接激活5-羟色胺受体的药物，但更常见的是过量使用抑制5-羟色胺重摄取或通过抑制单胺氧化酶而减少5-羟色胺降解的药物而间接引起的。间接作用的药物包括选择性5-羟色胺重摄取抑制剂，非选择性5-羟色胺重摄取抑制剂和单胺氧化酶抑制剂。过量的5-羟色胺活性产生5-羟色胺样的症状，包括静坐不能、肌肉抽搐、肌阵挛、反射亢进、出汗、颤抖、震颤，也可能出现危及生命的发作和昏迷。



图14-14 类阿片药物

偶然的或者故意过量应用阿片受体激动剂，如吗啡、可待因或者羟考酮导致中枢和外周阿片受体的过量激活。其过量的症状为瞳孔缩小、便秘、低体温、低血压、肺水肿、危及生命的呼吸抑制，有时也可发生癫痫发作。这些药物的代谢物产生额外的毒性(如由去甲哌替啶所致的神经肌肉兴奋性和由去甲丙氧酚所致的心肌抑制)。由于过量的阿片受体激活产生的所有效应均可被阿片受体拮抗剂纳洛酮所拮抗，如果拮抗剂的半衰期小于激动剂的半衰期，那么拮抗剂的多次治疗是必需的。对于丙氧酚中毒必须使用高剂量的拮抗剂(毒性效应的逆转仍然是不完全的)。

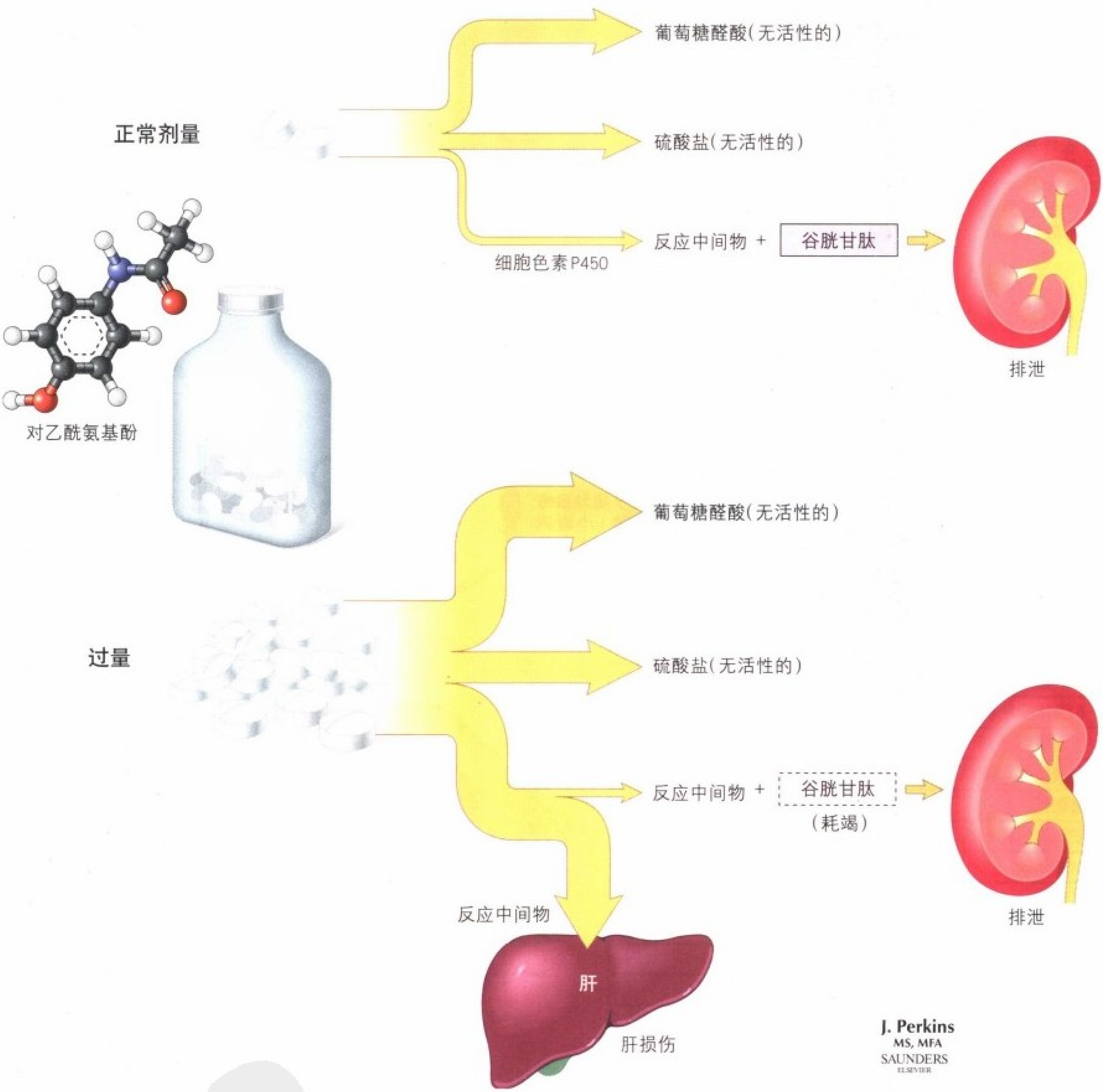
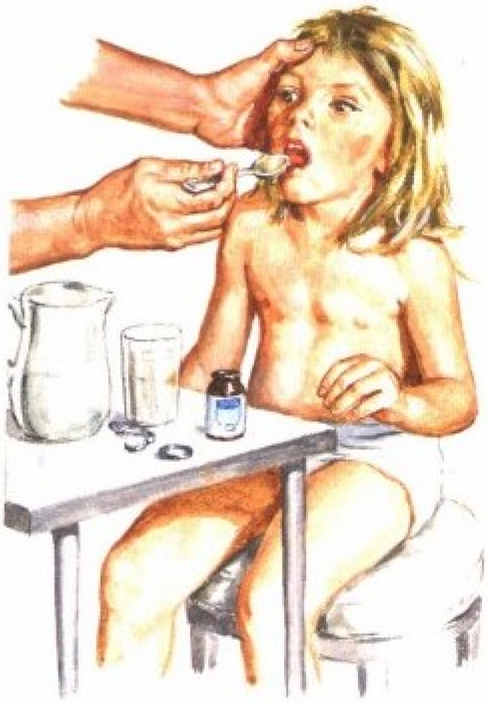


图14-15　非处方药

市场上的许多商品具有药理活性，而且不开处方便可得到。这些药物中其中一些包含单一或多种成分，如抗组胺药、减轻充血的药、镇痛药（如非甾体类抗炎药或对乙酰氨基酚）。这些药物、像维生素、保健药、中草药一样，在过量服用或者与其他药物合用时（由于数量太多而没有列举）可产生毒性反应。能够表现重要药理原则的过量事件总是与乙酰氨基酚（扑热息痛）相联系。在治疗剂量时它是非常安全的一种药物，因为其潜在的中间代谢物通过谷胱甘肽依赖性通路快速代谢，然后被排泄。然而在过量时，谷胱甘肽耗竭导致代谢物的聚集，从而引起肝损伤。如果早期充分的使用谷胱甘肽替代治疗，将是一个有效的解毒剂。

呕吐

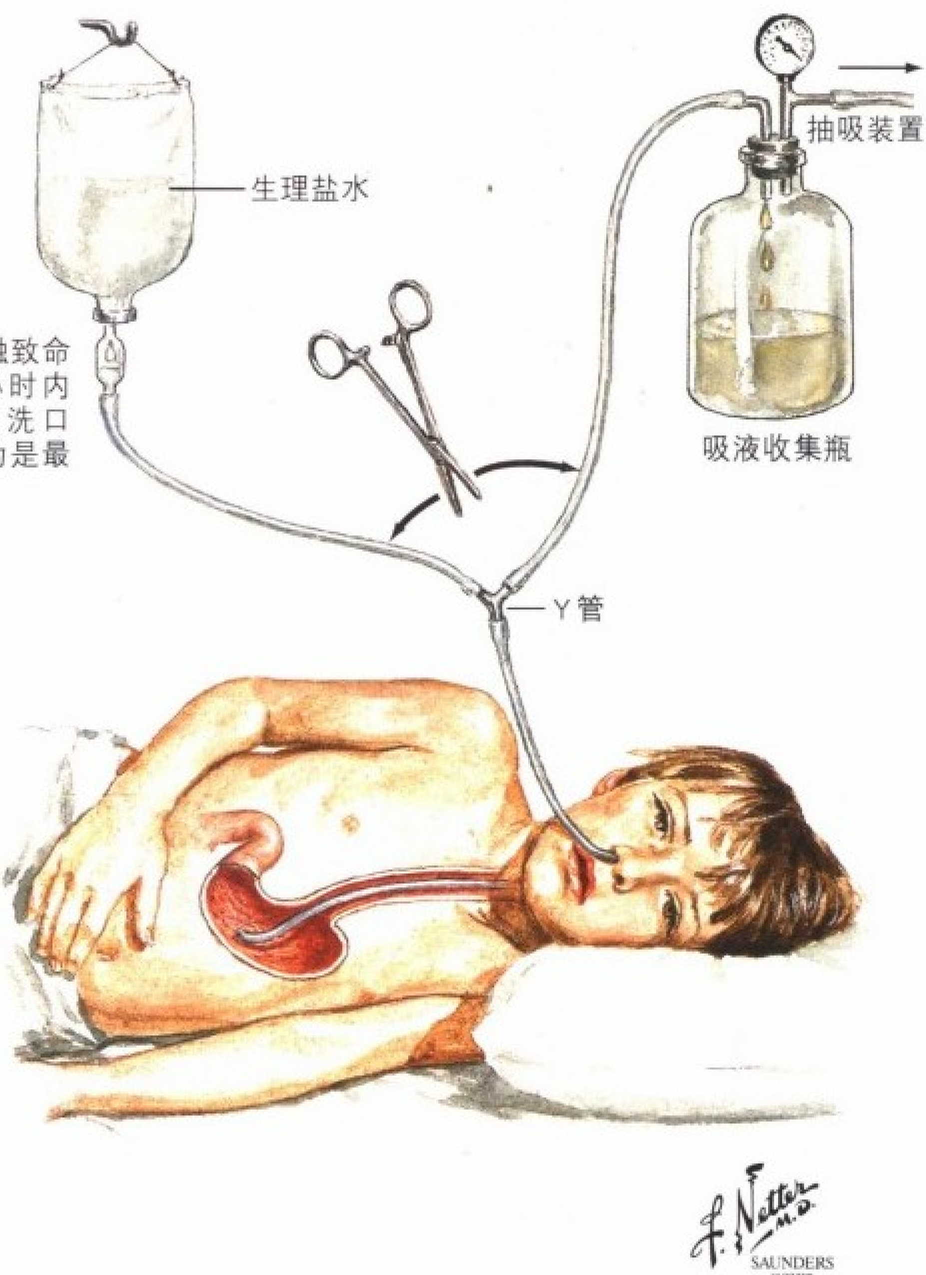
对于摄入毒物的儿童患者，如果要想在家进行解毒，在咨询了中毒中心以后，一般建议利用催吐糖浆进行解毒。但目前在医院已不使用上述方法进行毒物解毒



洗胃：特殊装置

Y管

对于接触致命毒物1小时内患者，冲洗口胃被认为是最有效的



毒素和特异的解毒治疗

毒素	解毒剂
对乙酰氨基酚	N-乙酰半胱氨酸
β受体阻断药	静注胰高血糖素
钙通道阻滞药	静注钙，胰高血糖素
胆碱酯酶抑制药	阿托品，解磷定
氰化物	氰化物解毒盒
三环类抗抑郁药	碳酸氢钠
一氧化碳	氧气
洋地黄	地高辛抗体Fab片段
乙二醇	乙醇，4-甲基吡唑
氟	静注钙，镁
低血糖	静注葡萄糖
异烟肼	静注维他命B6
铁	甲磺酸去铁铵
甲醇	乙醇，4-甲基吡唑
致高铁血红蛋白的药物	静注亚甲蓝
麻醉性镇痛剂	纳络酮，纳曲酮
水杨酸盐	碳酸氢钠

图14-16　中毒和药物过量的治疗

特异的解毒药仅仅局限于少数几种药物，然而大多数的药物过量或者中毒时通过联合使用药物可以得到有效的控制（如阿片受体拮抗剂）和/或者对症支持治疗，特别注意重要器官的功能，呼吸、循环、心律失常、癫痫发作和精神状态改变。皮肤消毒、或者特定情况下使用泻药、胃肠道排空药、强效利尿可能有效，利尿剂的碱性可以延缓弱酸性物质的胃肠道吸收，增加它们从膀胱排泄（如水杨酸，巴比妥类药物）。

（成银霞 译　杜冠华 校）

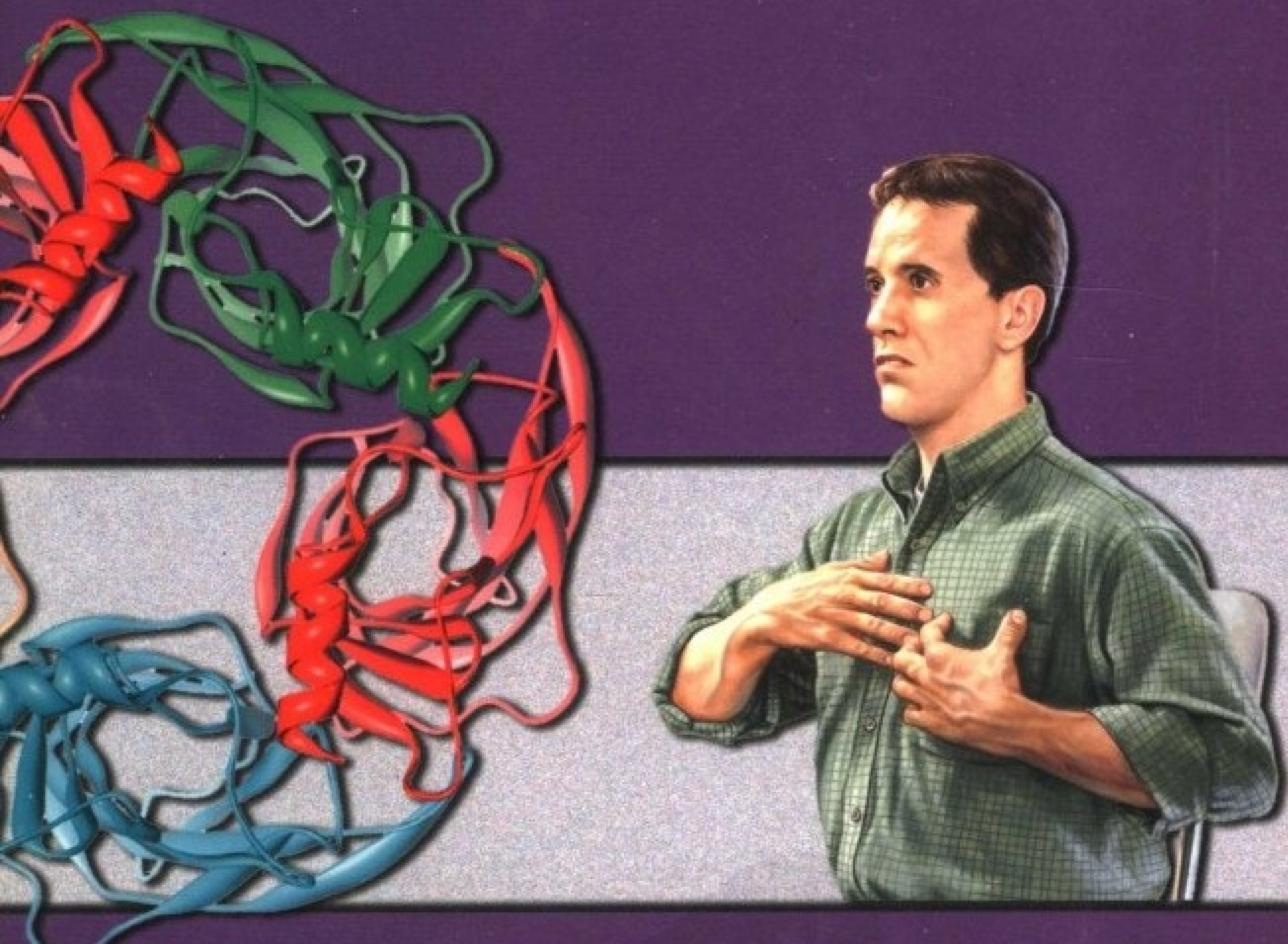
策划编辑／姬　放

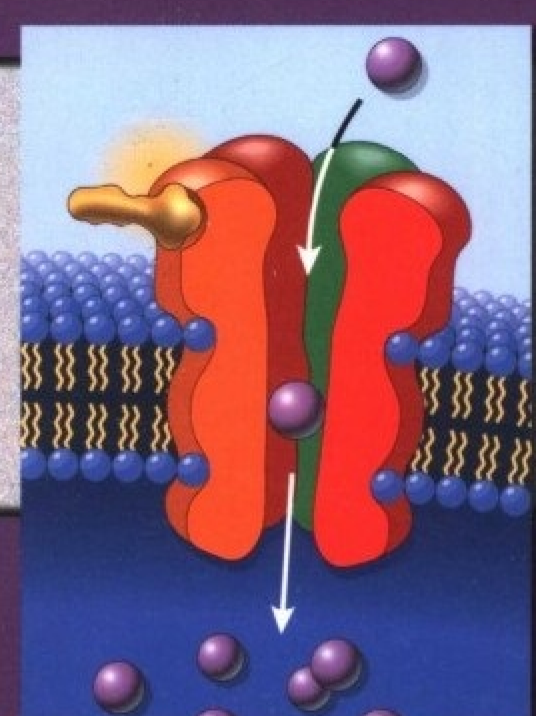
责任编辑／王　暄

封面设计／大汉方圆

版式设计／马　煜

责任校对／黄燕燕





ISBN 7-117-08114-7

9 787117 081146 >

定　价：187.00 元